

**Einfluss der Blockade des Calcitonin Gene-Related Peptides auf die
zentrale Verarbeitung trigeminaler Schmerzreize bei der Migräne.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von

Marlene Schellong

aus

Hamburg

2024

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.04.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Betreuer:in/ Gutachter:in der Dissertation: Prof. Arne May

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Christian Zöllner

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Ziel und Aufbau	5
1.2.	Epidemiologie und Klinik der Migräne	6
1.3.	Pathophysiologie der Migräne	8
1.3.1.	Das trigeminovaskuläre System	9
1.3.2.	Calcitonin Gene-Related Peptide	10
1.3.3.	Zentrale Strukturen in der Migränepathophysiologie	12
1.3.3.1.	Hirnstamm	13
1.3.3.2.	Hypothalamus	13
1.4.	Therapie der Migräne	15
1.4.1.	CGRP-Antikörper	16
1.5.	Untersuchungsmethoden	17
1.5.1.	Magnetresonanztomographie	17
1.5.1.1.	Funktionelle Magnetresonanztomographie	19
1.5.1.2.	Arterielle Spinmarkierung	20
1.5.2.	Methoden zur trigeminalen nozizeptiven Stimulation	21
2.	Material und Methoden	22
2.1.	Studiendesign	22
2.2.	Ethik	22
2.3.	Präregistrierung	22
2.4.	Rekrutierung und Einschlusskriterien	22
2.5.	Ablauf der Versuchstermine	24
2.5.1.	Stimulation	25
2.5.2.	MRT-Protokoll	28
2.6.	Datenverarbeitung und Analyse	30
2.6.1.	Analyse der Verhaltensdaten	30
2.6.2.	Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten	30
2.6.3.	Vorverarbeitung der ASL-Daten	32
2.6.4.	First-Level-Analyse	32
2.6.5.	Gruppenanalyse	33

2.6.6.	Therapieansprechen und neuronale Aktivierung	34
2.6.7.	Psychophysiologische Interaktion	34
2.6.8.	Analyse der ASL-Daten	34
3.	Ergebnisse	35
3.1.	Charakteristika der Patient:innen	35
3.2.	Effekt der Therapie	36
3.3.	Bewertung der Stimuli	36
3.4.	Kopfschmerzstatus zum Tag der Untersuchung	37
3.5.	Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie	38
3.5.1.	Haupteffekt der trigeminalen nozizeptiven Stimulation	38
3.5.2.	Vergleich vor und nach Therapiebeginn	40
3.5.3.	Vergleich von Respondern und Non-Respondern	41
3.5.4.	Klinisches Ansprechen und zentrale Aktivität am ersten Versuchstag	42
3.5.5.	Psychophysiologische Interaktion	43
3.6.	Ergebnisse der ASL-Messungen	44
4.	Diskussion	45
4.1.	Schmerzwahrnehmung unter der Blockade von CGRP	45
4.2.	Veränderungen der Aktivität des Hypothalamus unter Galcanezumab	46
4.2.1.	Der Hypothalamus und das Therapieansprechen	47
4.2.2.	STN als Prädiktor für das Therapieansprechen	49
4.3.	Limitationen	51
4.4.	Fazit und Ausblick	52
5.	Zusammenfassung/ Abstract	53
6.	Literaturverzeichnis	55
7.	Abkürzungsverzeichnis	68
8.	Abbildungsverzeichnis	69
9.	Tabellenverzeichnis	70
10.	Veröffentlichung	71
11.	Erklärung des Eigenanteils	72
12.	Eidesstattliche Versicherung	73
13.	Danksagung	74

1. Einleitung

Kaum eine Erkrankung betrifft so viele Menschen und geht gleichzeitig mit einer so erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher wie die Migräne (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019). Trotzdem ist noch immer ein großer Teil der Patient:innen nicht zufriedenstellend therapiert (Ashina *et al.*, 2021). Mit dem Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) als neuer Angriffspunkt in der Migränetherapie (Edvinsson *et al.*, 2018) steht die erste zielgerichtete Migräneprophylaxe zur Verfügung und eine neue Ära der Therapie beginnt. Viele Patient:innen profitieren bereits von dieser Therapie (Charles und Pozo-Rosich, 2019). Doch nicht jede:r Patient:in spricht auf diese Therapie an, wobei noch nicht abschließend geklärt ist, worin sich sogenannte Responder von Non-Respondern unterscheiden und wie genau diese Therapie zur Reduktion der Migräne führt. Die Identifizierung dieser Unterschiede sowie des genauen Wirkungsortes könnten nicht nur die Therapie, sondern auch unser Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie der Migräne erheblich verbessern.

1.1. Ziel und Aufbau

In einer vorangegangenen Studie von Ziegeler und Kolleg:innen wurde eine Gruppe von Migränepatient:innen sowohl vor als auch nach Beginn einer Behandlung mit dem CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) unter trigeminalen Schmerzreizen untersucht. Dabei zeigte sich, dass Erenumab zu einer Veränderung der zentralen Aktivität unter schmerzhafter Stimulation führt. Ebenfalls konnte bei Therapie-Respondern, also bei Personen, die ein gutes Ansprechen auf die Therapie zeigten, eine Verminderung der Aktivität des Hypothalamus festgestellt werden (Ziegeler *et al.*, 2020). In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob und inwiefern die Therapie mit dem CGRP-Antikörper Galcanezumab, der sich gegen das CGRP selbst richtet, die zentrale Verarbeitung eines trigeminalen Schmerzreizes verändert. Des Weiteren sollen Unterschiede in der zentralen Aktivierung während nozizeptiver Stimulation zwischen Patient:innen, die gut auf Galcanezumab und derer, die nicht gut ansprechen untersucht werden. Mögliche Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern zu identifizieren, könnte unser

Verständnis der Pathophysiologie der Migräne verbessern. Ferner könnten Hinweise auf den genauen Wirkungsort und die Wirkungsweise der CGRP-Antikörper erlangt und erklärt werden, inwiefern sie einen Einfluss auf zentrale Areale ausüben. Unter Einbezug der Ergebnisse der vorangegangenen CGRP-Rezeptor-Antikörper-Studie wurden folgende Hypothesen aufgestellt, die in dieser Studie untersucht werden sollen:

- (1) Galcanezumab verändert die zentrale trigeminale Schmerzverarbeitung.
- (2) Responder zeigen spezifische hypothalamische Modulation im Vergleich zu Non-Respondern.

Des Weiteren sollte untersucht werden, inwiefern sich Patient:innen, die gut auf die Therapie ansprechen, bereits zum Ausgangszeitpunkt unterscheiden. Dies könnte ermöglichen, einen Prädiktor für das klinische Ansprechen zu identifizieren. In der vorliegenden Arbeit werden zunächst das klinische Bild sowie die Grundlagen der Pathophysiologie der Migräne erläutert. Anschließend soll ein kurzer Überblick über die vorhandenen Therapiemöglichkeiten mit dem Schwerpunkt auf die CGRP-Antikörper gegeben werden. Im Anschluss daran werden die relevanten technischen Grundlagen der verwendeten Untersuchungsmethoden, das Studiendesign sowie das Vorgehen bei der Datenerhebung erläutert. Abschließend folgt die Präsentation der Ergebnisse sowie die Diskussion dieser mit Einbettung in den aktuellen Forschungsstand und klinischen Kontext.

1.2. Epidemiologie und Klinik der Migräne

Die Migräne lässt sich den primären Kopfschmerzerkrankungen zuordnen (International Headache Society, 2018) und ist somit als eigenständige neurologische Erkrankung anzusehen. Mit einer Prävalenz von 14,7 % betrifft die Migräne einen großen Teil der Bevölkerung. Dabei tritt die Migräne bei Frauen mit einer Prävalenz von 17,6 % deutlich häufiger auf als bei Männern, bei denen die Erkrankung nur bei 8 % vorkommt (Stovner und Andree, 2010).

Klinisch präsentiert sich die Migräne durch das Auftreten von Attacken, die unbehandelt 4 bis 72 Stunden andauern. Dabei sind die Kopfschmerzen häufig einseitig lokalisiert, besitzen einen pulsierenden Charakter und präsentieren sich in

moderater bis schwerer Intensität. Zusätzlich lassen sich die Schmerzen durch körperliche Belastung verstärken oder führen zu deren Vermeidung. Als Begleitsymptome treten während des Kopfschmerzes Übelkeit, Erbrechen und/oder Photo- und Phonophobie auf (International Headache Society, 2018). Eine Übersicht über die Diagnosekriterien einer Migräne ohne Aura nach der International Classification of Headache Disorders (ICHD) ist in Tabelle 1 aufgeführt.

A. Mindestens fünf Attacken, welche die Kriterien B bis D erfüllen,
B. Kopfschmerzattacken, die (unbehandelt oder erfolglos behandelt) 4 bis 72 Stunden anhalten
C. Der Kopfschmerz weist mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf: 1. einseitige Lokalisation 2. pulsierender Charakter 3. mittlere oder starke Schmerzintensität 4. Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z.B. Gehen oder Treppensteigen) oder führt zu deren Vermeidung
D. Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines: 1. Übelkeit und/oder Erbrechen 2. Photophobie und Phonophobie
E. Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3-Diagnose.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Migräne (übersetzt aus "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018)

Migräneattacken besitzen in den meisten Fällen keinen plötzlichen Beginn und kein abruptes Ende. Die Erkrankung präsentiert sich in den meisten Fällen vielmehr als eine Art Zyklus mit verschiedenen Phasen (Blau, 1992; May, 2017). Diese Phasen lassen sich anhand ihres zeitlichen Zusammenhangs zum Kopfschmerz in eine präiktale, iktale und postiktale Phase sowie eine interiktale Phase unterteilen (Peng und May, 2020). Dabei bestehen in der symptomatischen Präsentation große Unterschiede zwischen den Patient:innen. Die präiktale Phase präsentiert sich bei etwa 77 % symptomatisch (Laurell *et al.*, 2016). Zu den häufigsten Symptomen gehören Müdigkeit, vermehrtes Gähnen, Stimmungsschwankungen, Lethargie, Nackenschmerzen oder -steifigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit (Giffin *et al.*, 2003; Laurell *et al.*, 2016; Quintela *et al.*, 2006).

Die ik tale Phase ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein des Kopfschmerzes, jedoch bestehen auch hier zusätzlich zu den Begleitsymptomen, die eine Migräne kennzeichnen (Übelkeit und/oder Erbrechen, Photo- und Phonophobie) häufig weitere Symptome, bei denen zum Teil große Überschneidungen zu den Symptomen der anderen Phasen bestehen. Auch nach Verschwinden der Kopfschmerzen, bleiben oft Symptome zurück. Zu diesen gehören häufig Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Zusätzlich kann die Migräne im Allgemeinen sowohl mit als auch ohne Aura auftreten. Diese kann als eine weitere Phase der Migräne gewertet werden (Peng und May, 2020). Eine Aura ist gekennzeichnet durch häufig einseitige vollständig reversible Symptome des zentralen Nervensystems. Diese können sich visuell, sensorisch, retinal oder motorisch präsentieren sowie die Sprachproduktion oder den Hirnstamm betreffen. Auch können gleichzeitig mehrere Bereiche betroffen sein. Für die Definition einer Aura müssen laut ICHD-3 mindestens drei der folgenden sechs Merkmale erfüllt sein:

- 1) wenigstens ein Aurasymptom entwickelt sich allmählich über ≥ 5 Minuten hinweg,
- 2) zwei oder mehr Aurasymptome treten nacheinander auf,
- 3) jedes Aurasymptom hält 5 bis 60 Minuten an,
- 4) mindestens ein Aurasymptom ist einseitig,
- 5) mindestens ein Aurasymptom ist positiv und
- 6) die Aura wird von Kopfschmerz begleitet, oder dieser folgt ihr innerhalb von 60 Minuten (International Headache Society, 2018).

Das Vorhandensein einer Aura ist nicht immer konsistent, sodass bei einer einzelnen Person sowohl Migräneattacken mit als auch ohne Aura auftreten können. Nur selten tritt die Migräne immer mit einer Aura auf. Insgesamt sind die Migräneattacken bei etwa einem Drittel der Migränepatient:innen mit einer Aura assoziiert (Rasmussen und Olesen, 1992).

1.3. Pathophysiologie der Migräne

Die Pathophysiologie der Migräne ist komplex und bis heute nicht vollständig verstanden. Lange Zeit wurde von einer rein vaskulären Genese in Form einer Vasodilatation als Auslöser des Kopfschmerzes ausgegangen. Inzwischen konnte diese Hypothese widerlegt werden (Charles, 2013; Schoonman *et al.*, 2008). So

konnte gezeigt werden, dass es in spontanen einseitigen Migräneattacken nicht zur Erweiterung extrakranieller Gefäße auf der Seite des Schmerzes kommt. Ebenfalls hatte die erfolgreiche Therapie der Attacke mittels Sumatriptan keinen Einfluss auf die Dilatation zerebraler Gefäße (Amin *et al.*, 2013). Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Infusion des vasoaktiven intestinalen Peptids zwar zu einer kranialen Vasodilatation führt, es infolgedessen jedoch nicht zu Migräneattacken kommt (Rahmann *et al.*, 2008). So wird angenommen, dass die intrakranielle Vasodilatation vielmehr ein Begleitphänomen, als den Auslöser der Attacke darstellt und Folge der Ausschüttung verschiedener Neuropeptide mit gefäßdilatierenden Eigenschaften ist. Der genaue Ursprung des Schmerzes konnte bisher nicht identifiziert werden (Rahmann *et al.*, 2008). Dennoch gibt es inzwischen gute Evidenz für die Beteiligung verschiedener peripherer und zentraler Strukturen des Nervensystems an der Pathophysiologie der Migräne. Eine wichtige Rolle nimmt dabei das trigeminovaskuläre System ein. Zusätzlich scheinen höhere zentrale Strukturen eine entscheidende Rolle zu spielen (Goadsby *et al.*, 2017a).

1.3.1. Das trigeminovaskuläre System

Der Nervus (N.) trigeminus, zu Deutsch „Drillingsnerv“, ist der fünfte der zwölf Hirnnerven und führt sowohl allgemein-somatosensible als auch speziell-viszeromotorische Fasern. Der N. trigeminus besitzt einen motorischen Kern, den Nucleus (Ncl.) motorius n. trigemini, sowie drei sensible Kerne. Dabei wird in dem Ncl. mesencephalicus n. trigemini die Propriozeption der Kaumuskulatur verschaltet, im Ncl. principalis n. trigemini vor allem feine Berührungen und in dem Ncl. spinalis n. trigemini (STN) enden Fasern, die Informationen über Schmerz-, Temperatur- und Druckempfindung liefern (Trepel, 2017). Der N. trigeminus übernimmt die motorische Innervation der Kaumuskulatur, sensorisch innerviert er die Haut und Schleimhaut des Gesichts, die Meningen sowie meningealen Blutgefäße. Die vom N. trigeminus innervierten Blutgefäße und die dazugehörigen sensiblen Fasern bilden dabei eine funktionelle Einheit, die als trigeminovaskuläres System bezeichnet wird. Dem ersten Ast des N. trigeminus, dem N. ophthalmicus, wird dabei die größte Beteiligung zugeschrieben (Mayberg *et al.*, 1984). Dieses System ist nicht nur maßgeblich an der Durchblutungsregulation im Bereich des Kopfes, sondern auch an der Pathophysiologie der Migräne beteiligt (Goadsby *et al.*, 2017a). Nozizeptive Reize werden über A δ - sowie unmyelinisierte C-Fasern

vermittelt. Diese unterscheiden sich in ihrer Leitungsgeschwindigkeit aufgrund ihrer morphologischen Unterschiede, aber auch hinsichtlich ihrer Rezeptor- sowie Transmitterexpression (Eftekhari *et al.*, 2013).

Es ist bereits eine Vielzahl an Neuropeptiden bekannt, die an der Regulation des trigeminovaskulären Systems beteiligt sind und bei Aktivierung ausgeschüttet werden. Zu diesen gehören unter anderem CGRP, Substanz P sowie Neurokinin A (May, 2003). Substanz P ist ein Peptid aus elf Aminosäuren, das seine Wirkung über den Neurokinin-1-Rezeptor vermittelt und gilt als Mediator einer sterilen neurogenen Inflammation der Hirnhäute. Da diese neurogene Inflammation als Ursache der Migräne vermutet wurde, wurde der Neurokinin-1-Rezeptor, an den Substanz P bindet, als möglicher Therapieangriffspunkt untersucht. Antagonisten, die sich gegen den Neurokinin-1-Rezeptor richteten, erwiesen sich zwar im Tiermodell als effektiv, konnten jedoch keinen therapeutischen Effekt bei Migränepatient:innen erzielen (Goldstein *et al.*, 1997). Dies passt zur Beobachtung, dass eine Stimulation des trigeminalen Systems zur Ausschüttung verschiedener Neuropeptide führt (Goadsby *et al.*, 1988), es jedoch während einer Migräneattacke nur zum Anstieg des CGRP in der Jugularvene kommt (Goadsby *et al.*, 1990). Die neurogene Inflammation allein scheint also nicht die Ursache der Migräne zu sein (May und Goadsby, 2001).

1.3.2. Calcitonin Gene-Related Peptide

Das CGRP ist ein Neuropeptid und existiert im Körper in einer α - und β -Form, die sich im Menschen in drei Aminosäuren voneinander unterscheiden. Dabei findet sich β -CGRP vorwiegend im enterischen Nervensystem, α -CGRP hingegen in erster Linie in sensorischen Neuronen (Muddhry *et al.*, 1988). Das α -CGRP entsteht durch eine alternative Prozessierung der Ribonukleinsäure des Calcitonin-Gens und wurde 1982 entdeckt (Amara *et al.*, 1982). Es lässt sich der Calcitonin-Familie zuordnen, zu der ebenfalls Adrenomedullin, Amylin sowie Intermedin gehören (Hay *et al.*, 2018). Das Neuropeptid besitzt starke vasodilatorische Eigenschaften (Brain *et al.*, 1985; Hanko *et al.*, 1985) und vermittelt diese Wirkung auch in zerebralen Blutgefäßen (McCulloch *et al.*, 1986). CGRP wird in peripheren sensorischen Neuronen produziert und bei Stimulation mittels Calcium-abhängiger Exozytose ausgeschüttet. Das Peptid vermittelt seine Wirkung über die Bindung an einen G-Protein-gekoppelten-Rezeptor. Dieser stellt ein Heterodimer aus dem

Calcitonin Receptor-Like Protein und dem Receptor-Activity-Modifying-Protein 1 (RAMP1) dar und findet sich unter anderem auf glatten Gefäßmuskelzellen. Die Bindung führt G-Protein-gekoppelt intrazellulär zur Aktivierung der Adenylatzyklase, was eine Erhöhung des Spiegels des zyklischen Adenosinmonophosphats zur Folge hat und zur Aktivierung der Proteinkinase A führt. Dies führt über eine Muskelrelaxation zur Vasodilatation (Edvinsson *et al.*, 1985).

Ein Großteil der trigeminalen C-Fasern exprimiert CGRP, wohingegen der CGRP-Rezeptor vor allem auf myelinisierten A δ -Fasern exprimiert wird (Eftekhari *et al.*, 2013). Im trigeminalen Ganglion exprimiert etwa die Hälfte der Neurone CGRP, wobei es sich vermutlich in erster Linie um C-Faser-Neurone handelt (Eftekhari *et al.*, 2010; Tajti *et al.*, 1999). Passend dazu konnte gezeigt werden, dass der CGRP-Antikörper Fremanezumab die Aktivität von A δ -Neuronen inhibiert, nicht aber die von C-Faser-Neuronen (Melo-Carrillo *et al.*, 2017). Dies deutet darauf hin, dass durch CGRP die Aktivität von A δ -Neuronen durch C-Fasern-Neurone im trigeminalen Ganglion moduliert werden kann (Edvinsson *et al.*, 2018). Auch in zentralen Strukturen der Schmerzverarbeitung scheint CGRP eine Rolle zu spielen. CGRP-exprimierende Fasern projizieren sowohl in den STN im Hirnstamm als auch in das obere Rückenmark (Edvinsson *et al.*, 2018). Passend dazu findet sich im STN eine hohe Dichte an CGRP-Bindungsstellen (Inagaki *et al.*, 1986). Ebenfalls lassen sich CGRP sowie Bestandteile des CGRP-Rezeptors in kleineren Mengen in weiteren zentralen Strukturen, wie dem Hypothalamus, dem Thalamus, dem periaquäduktalen Grau und kortikalen Strukturen nachweisen (Bhatt *et al.*, 2014).

Nachdem gezeigt werden konnte, dass die Stimulation des trigeminovaskulären Systems zur Ausschüttung von CGRP führt (Goadsby *et al.*, 1988), konnte kurze Zeit später als Hinweis auf die Beteiligung an der Migränepathophysiologie gezeigt werden, dass es während einer Migräneattacke zum Anstieg des CGRP-Spiegels im zerebralen Blutkreislauf kommt (Goadsby *et al.*, 1990). Wenig später konnte ebenfalls beobachtet werden, dass eine erfolgreiche Therapie einer Migräneattacke mittels Sumatriptan, einem Serotonin-Agonisten, den CGRP-Spiegel wieder normalisieren kann (Goadsby und Edvinsson, 1993). Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der CGRP-Ausschüttung durch die Triptane über die Aktivierung präsynaptischer Serotonin-Rezeptoren vermittelt wird (Durham und

Russo, 1999; Goadsby und Edvinsson, 1994). Ebenfalls wurde gezeigt, dass CGRP in der Lage ist, bei intravenöser Infusion bei einem großen Teil von Migränepatient:innen einen migräneartigen Kopfschmerz zu induzieren (*Hansen et al.*, 2010; Lassen et al., 2002).

Nachdem es Hinweise für die Beteiligung des CGRP an der Pathophysiologie der Migräne gab, wurde diese Struktur auch als Angriffspunkt für Therapien untersucht. Hierfür wurde zunächst ein verändertes CGRP hergestellt, welches antagonistisch wirkte, jedoch eine sehr kurze Halbwertszeit aufwies und oral nicht aufgenommen werden konnte. Daraufhin wurden kleinmolekulare CGRP-Antagonisten entwickelt, die sich ebenfalls als selektive und effektive Antagonisten erwiesen und im Gegensatz zu Peptiden oral aufgenommen werden können (Edvinsson, 2007). Diese Antagonisten, die unter der Gruppe der Gepante zusammengefasst werden, zeigten nicht nur im Tiermodell, sondern auch klinisch eine Wirkung in der Akuttherapie der Migräne. Da die Gepante Potential zur Leberschädigung aufwiesen, konnte lange Zeit kein Präparat zugelassen werden (Bell, 2014). Erst 2019 erlangten zwei Gepante (Ubrogepant, Rimegepant) in den USA die Zulassung für die Akuttherapie der Migräne, da bei ihnen kein hepatotoxisches Potential festgestellt werden konnte (Croop *et al.*, 2019; Lipton *et al.*, 2019). Auch monoklonale Antikörper gegen CGRP sowie gegen den CGRP-Rezeptor zeigten sich in der Therapie der Migräne als effektiv und haben Einzug in die prophylaktische Therapie gefunden. Die Ergebnisse der Grundlagenforschung konnten somit erfolgreich in die Klinik übersetzt werden und ermöglichen die erste zielgerichtete Migränetherapie (Edvinsson *et al.*, 2018).

1.3.3. Zentrale Strukturen in der Migränepathophysiologie

Die klinische Präsentation legt nahe, dass neben der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems auch zentrale Prozesse an der Migränepathophysiologie beteiligt sind. Diese Hypothese konnte durch die Evidenz der letzten Jahrzehnte bestätigt werden (May, 2017).

1.3.3.1. Hirnstamm

Die erste zentrale Region, bei der mithilfe von funktionellen Bildgebungsstudien eine veränderte Aktivität in der Migräneattacke festgestellt wurde, ist ein Areal im Hirnstamm. Während spontaner Migräneattacken konnte mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) eine erhöhte Aktivierung im Pons beobachtet werden, die auch nach der erfolgreichen Beendigung der Attacke durch Sumatriptan bestand. Die Tatsache, dass diese erhöhte Aktivität nicht nur während des Kopfschmerzes bestand, legt nahe, dass es sich nicht um eine reine Antwort auf die Nozizeption handelt, sondern einen Zusammenhang mit der Attacke selbst darstellt (Weiller *et al.*, 1995). Diese Ergebnisse konnten in der Untersuchung einer Nitroglycerin-getriggerten Migräneattacke mittels PET (Bahra *et al.*, 2001) sowie mehrfach in spontanen Migräneattacken reproduziert werden (Afridi *et al.*, 2005; Denuelle *et al.*, 2007). Nicht nur während einer Attacke, sondern auch in der präiktalen Phase von Nitroglycerin-getriggerten Attacken konnte eine gesteigerte Aktivität in diesem Areal festgestellt werden (Maniyar *et al.*, 2014), was einen Hinweis auf die Beteiligung an der Attackengenerierung darstellt (May, 2017). Insgesamt lässt sich feststellen, dass starke Hinweise für die Beteiligung des dorsalen Hirnstamms an Migräneattacken vorliegen. Diese Region konnte jedoch bislang keiner genauen anatomischen Struktur eindeutig zugeordnet werden und die genaue Rolle in der Pathophysiologie ist noch nicht abschließend geklärt (May, 2017).

1.3.3.2. Hypothalamus

Der Hypothalamus ist Teil des Diencephalons und bildet den Boden des dritten Ventrikels. Da er unter anderem an der Regulation verschiedener überlebenswichtiger Funktionen wie der Atmung, des Kreislaufs, des Wasserhaushalts und des Schlafes beteiligt ist, wird er auch als das oberste Integrationszentrum vegetativer Funktionen bezeichnet. Zusätzlich ist er über die Hypophyse stark an der endokrinen Funktion und deren Regulation beteiligt. Die Neurohypophyse ist selbst dem Hypothalamus zuzuordnen und gibt die von ihm gebildeten Hormone ab. Die Adenohypophyse unterliegt ebenfalls der Regulation des Hypothalamus und steht in enger räumlicher sowie funktioneller Beziehung zu ihm. Der Hypothalamus besitzt eine Vielzahl an verschiedenen Kerngebieten (Trepel, 2017). Diese Kerngebiete weisen zahlreiche Verbindungen untereinander

auf. Zusätzlich besitzt der Hypothalamus eine große Anzahl an Beziehungen zu anderen zentralen Strukturen. Dazu gehören unter anderem kortikale Areale, der Thalamus, der Hippocampus, die Amygdala, das periaquäduktale Grau als auch Kerne im Hirnstamm. Ebenfalls ist er in einer Vielzahl von Transmittersystemen involviert. Besonders das orexinerge und das dopaminerge System scheinen von Relevanz für die Pathophysiologie der Migräne zu sein (May und Burstein, 2019).

Die klinische Präsentation der Migräne geht weit über den alleinigen Kopfschmerz hinaus und beinhaltet bei vielen Patient:innen Symptome, die Hinweise auf eine Dysregulation der vegetativen Funktion oder einer Störung der beteiligten Systeme geben (May und Burstein, 2019). So lässt sich teilweise eine Assoziation zwischen Schlafstörungen und Migräneattacken feststellen, wobei nicht klar differenziert werden kann, ob eine Störung des Schlafes als ein frühes Symptom oder als Auslöser zu interpretieren ist (Alstadhaug *et al.*, 2007). Ebenfalls berichten Patient:innen über Änderung ihres Ess- und Schlafverhaltens als Frühsymptom einer Migräneattacke. Auf der anderen Seite berichtet ein Teil der Patient:innen, dass gerade eine Abweichung in Schlaf- oder Essensgewohnheiten, wie zum Beispiel das Auslassen einer Mahlzeit ein Auslöser für eine Migräneattacke sein kann. Diese klinische Präsentation legt eine Beteiligung des Hypothalamus und des dopaminergen Systems nahe (Schulte und May, 2017). Besonders Frühsymptome wie das Gähnen lassen eine Involvierung des dopaminergen Systems vermuten. Passend dazu konnte beobachtet werden, dass der Dopaminantagonist Metoclopramid, der in der Migränebehandlung zur Therapie der Übelkeit eingesetzt wird, ebenfalls die Kopfschmerzen reduzieren kann (Ellis *et al.*, 1993). Auch für Orexine ließ sich eine mögliche Beteiligung an der Migräne vermuten. In einer Studie mit zwölf Ratten konnte festgestellt werden, dass die Blockade von Orexin-Rezeptoren die Vasodilatation, die infolge eines trigeminalen Schmerzreizes auftrat, reduzieren konnte. Ebenfalls wurde beobachtet, dass die Schwelle zur Entstehung einer Cortical Spreading Depression (CSD) durch die Orexin-Rezeptor-Blockade angehoben wurde (Hoffmann *et al.*, 2015). Die CSD ist ein Phänomen, das an der Entstehung der Aura beteiligt ist (Charles und Baca, 2013).

In einer Studie aus dem Jahr 2007 konnte eine erhöhte Aktivität des Hypothalamus während spontaner Migräneattacken festgestellt werden, die innerhalb der ersten

vier Stunden nach Beginn mittels PET untersucht wurden. Diese erhöhte Aktivität ließ sich ebenfalls nach erfolgreicher Therapie der Kopfschmerzen mit Sumatriptan nachweisen (Denuelle *et al.*, 2007). Auch in der präiktalen Phase konnte eine erhöhte Aktivität im Hypothalamus festgestellt werden. Dies wurde 2014 bereits in Nitroglycerin-getriggerten Attacken beobachtet (Maniyar *et al.*, 2014). Kurze Zeit später konnte dies auch bei spontanen Migräneattacken bestätigt werden. In einer Studie, in der ein Patient über 30 Tage täglich unter nozizeptiver trigeminaler Stimulation mittels fMRT untersucht wurde, konnte in der präiktalen Phase eine erhöhte Aktivität des Hypothalamus festgestellt werden (Schulte und May, 2016). Dies wurde ebenfalls in einer Untersuchung von sieben Patient:innen bestätigt, die über einen Monat täglich untersucht wurden. Die Aktivität des Hypothalamus stieg dabei erst in den 48 Stunden vor der Attacke an und reduzierte sich während der iktalen Phase wieder (Schulte *et al.*, 2020). Ebenfalls konnte in der präiktalen Phase eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und dem STN beobachtet werden. In der iktalen Phase bestand eine erhöhte Konnektivität zwischen dem Hypothalamus und dem dorsalen rostralen Pons (Schulte und May, 2016). Diese Bildgebungsstudien stützen die klinische Beobachtung, die auf eine Beteiligung des Hypothalamus an der Migräne hindeutet, und geben starke Hinweise für eine wichtige Rolle bei der Generierung von Migräneattacken (Schulte und May, 2017). Ebenfalls scheint der Hypothalamus an der Chronifizierung der Migräne beteiligt zu sein (Schulte *et al.*, 2017).

1.4. Therapie der Migräne

Die Therapie der Migräne lässt sich im Allgemeinen in eine Akuttherapie und eine prophylaktische Therapie unterteilen. Das primäre Ziel der Akuttherapie besteht darin, die Migräneattacke frühestmöglich zu beenden oder die Symptomlast zu verringern. Zum Einsatz kommen heute vor allem sowohl herkömmliche Analgetika wie Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antirheumatika und Paracetamol als auch spezifische Migräne-Medikamente, wie die Triptane. Dabei wirken die Triptane über einen Agonismus am Serotonin-Rezeptor. In den USA ist bereits ein Vertreter einer weiteren Klasse der Serotonin-Agonisten zugelassen: Lasmiditan. Dieser unterscheidet sich in seiner Präferenz für den Untertyp des Rezeptors von den Triptanen und besitzt daher ein abweichendes Nebenwirkungsprofil. Ebenfalls kommen in den USA bereits CGRP-Antagonisten, die Gepante, in der Akuttherapie

zum Einsatz. Zusätzlich finden Antiemetika wie Metoclopramid und Domperidon zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen Anwendung.

Bei häufigen Migräneattacken, ausgeprägten Beschwerden oder anhaltender Aura sollte Patient:innen zusätzlich eine prophylaktische Therapie angeboten werden (Diener *et al.*, 2018). Das Ziel ist die Reduktion der Attackenfrequenz. Hierbei kommen Vertreter unterschiedlicher Medikamentengruppen zum Einsatz, die ursprünglich für andere Indikationen entwickelt und zugelassen wurden. Häufige Anwendung finden dabei Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Kalziumantagonisten (Flunarizin), Antikonvulsiva (Topiramat, Valproinsäure) und Antidepressiva (Amitriptylin). Auch die Anwendung von Onabotulinumtoxin hat sich bei chronischer Migräne als wirksam erwiesen (Andreou *et al.*, 2018). Nicht medikamentöse Ansätze beinhalten unter anderem Entspannungsverfahren, aeroben Ausdauersport sowie psychologische Schmerztherapie (Diener *et al.*, 2018).

Seit wenigen Jahren wird die medikamentöse prophylaktische Therapie der Migräne durch CGRP-Antikörper ergänzt, die die erste zielgerichtete Prophylaxe darstellen und bereits Einzug in die Leitlinien gefunden haben.

1.4.1. CGRP-Antikörper

Die CGRP-Antikörper stellen eine neue Klasse von Medikamenten in der Migränetherapie dar. Es stehen sowohl humanisierte Antikörper gegen den Liganden CGRP selbst (Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab), sowie ein humaner Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab) zur Verfügung. Für alle vier Antikörper konnte in großen Placebo-kontrollierten Studien eine Senkung der Attackenfrequenz sowohl für episodische Migräne (Dodick *et al.*, 2018, 2014a, p. 403, 2014b; Goadsby *et al.*, 2017b) als auch für chronische Migräne (Ashina *et al.*, 2018; Detke *et al.*, 2018; Lipton *et al.*, 2020; Silberstein *et al.*, 2017) belegt werden. Bei beiden Antikörper-Typen kommt es zur Blockade der Signalvermittlung des CGRP, jedoch wird diese an unterschiedlichen Angriffspunkten vermittelt. Erenumab bindet an den CGRP-Rezeptor und blockiert somit die Bindung und damit die Aktivierung des Rezeptors. Die Liganden-Antikörper binden an das CGRP selbst und verhindern hierdurch, dass das CGRP an den Rezeptor gelangt und dort

seine Wirkung vermittelt. Nicht nur durch ihren Angriffspunkt, sondern auch durch ihre immunologische Wirkungsweise unterscheiden sich die Antikörper von anderen Migräneprophylaktika. Sie wirken sehr selektiv, was ihr Potential für Nebenwirkungen reduziert. Zusätzlich werden sie im Gegensatz zu Gepanten nicht über die Leber verstoffwechselt, sodass es nicht zu Interaktionen im Metabolisierungsweg kommt (Edvinsson, 2019). Ebenfalls unterscheiden sie sich in ihrer Dauer bis zum Wirkeintritt von vielen Prophylaktika, da dieser im Vergleich relativ schnell zu verzeichnen ist (Schwedt *et al.*, 2018). Auch der Applikationsweg unterscheidet sich von den meisten anderen Präparaten, die in der Regel oral eingenommen werden. Die Antikörper besitzen keine orale Bioverfügbarkeit und müssen somit subkutan oder intravenös injiziert werden. Die lange Halbwertszeit ermöglicht eine Applikation, je nach Antikörper, im Abstand von vier Wochen bis zu drei Monaten. Dies ist für viele Patient:innen nicht nur ein praktischer Vorteil, sondern verhindert auch Einnahmeunregelmäßigkeiten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Obstipation sowie Lokalreaktionen an der Einstichstelle. Im Allgemeinen bieten die Antikörper eine sehr gute Verträglichkeit, was einen positiven Einfluss auf die Therapieadhärenz hat (Alex *et al.*, 2020).

1.5. Untersuchungsmethoden

1.5.1. Magnetresonanztomographie

Die Methode der Magnetresonanztomographie (MRT) wurde 1973 entwickelt und ist heutzutage aus dem klinischen Alltag und der Forschung nicht mehr wegzudenken. Die nicht-invasive Bildgebungsmethode ermöglicht die Akquise sowohl von strukturellen als auch von funktionellen Bildern, die Rückschlüsse auf die Aktivität zulassen, und bietet dabei eine gute räumliche Auflösung. Des Weiteren zeichnet sich diese Methode durch eine hohe Reliabilität aus. Gegenüber röntgenbasierter Verfahren hat sie den großen Vorteil, dass keine ionisierende Strahlung verwendet wird und somit keine Strahlenbelastung für die untersuchte Person besteht. Dies ist gerade für die Forschung von Bedeutung und ermöglicht Untersuchungen auch ohne klinische Indikation. Damit die Untersuchung jedoch vollkommen unbedenklich für die untersuchte Person ist, müssen die Kontraindikationen beachtet werden. Diese ergeben sich aus dem starken Magnetfeld, sodass Personen mit magnetisch beeinflussbaren Implantaten, wie

einem Herzschrittmacher, nicht untersucht werden können. Ebenfalls stellt der starke Magnet eine Limitation für die Geräte dar, die für simultane Experimente oder weitere Untersuchungen genutzt werden. So ist bei der Planung und Durchführung stets zu beachten, nur Magnetresonanz-kompatible Materialien im Bereich des Magnetfeldes zu verwenden.

Die MRT macht sich zunutze, dass Protonen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Spin, besitzen. Dies trifft auch auf andere subatomare Teilchen zu, jedoch sind aufgrund der hohen Menge an Wasser im Körper vor allem Wasserstoffatome für die MRT entscheidend. Der Kern eines Wasserstoffatoms besteht lediglich aus einem Proton und besitzt damit einen Spin. Durch den Spin jedes einzelnen Protons entsteht ein kleines magnetisches Feld, dessen Stärke in dem magnetischen Moment angegeben wird. Im normalen Zustand sind die Spins der Protonen zufällig orientiert. In einem äußeren magnetischen Feld, wie dem Magnetfeld des MRT-Geräts, richten sich die Spins parallel oder antiparallel zu dem äußeren Feld aus. Da die parallele Ausrichtung dem energetisch niedrigeren Zustand entspricht, überwiegt der Anteil der parallel ausgerichteten Atome. Dabei heben sich die magnetischen Momente eines parallel und antiparallel ausgerichteten Spins gegenseitig auf, wodurch nur der Überschuss an parallel ausgerichteten Spins zum Signal beiträgt. Außerdem beginnen Spins in einem externen Magnetfeld, um die Achse des angelegten Magnetfeldes zu rotieren. Dies geschieht mit einer bestimmten Frequenz, der Larmor-Frequenz, die abhängig von der Stärke des Magnetfeldes ist (Schneider und Fink, 2013). Durch einen Hochfrequenzpuls, der ebenfalls die entsprechende Larmor-Frequenz besitzt, werden die Spins aus ihrer Ausrichtung ausgelenkt. Diese Auslenkung findet in einem bestimmten Winkel zur Achse des Magnetfeldes, dem Kippwinkel, statt, der von der Dauer des eingestrahlteten Pulses abhängt. Nach Abschaltung des Hochfrequenzimpulses, richten sich die Spins wieder parallel zum Magnetfeld aus und geben die ihnen zugeführte Energie wieder ab. Es wird Strahlung ausgesendet, welche durch die Empfangsspule gemessen werden kann und die Grundlage für die Bildgebung bildet.

Je nach Gewebe nimmt die emittierte Strahlung unterschiedlich schnell ab, wodurch es möglich ist, Kontraste zwischen verschiedenen Geweben darzustellen. Dabei

haben verschiedene Eigenschaften des Gewebes Einfluss auf dieses Signal. Zum einen spielt die Dichte der Protonen eine Rolle, zum anderen die sogenannte Längsrelaxationszeit (T_1) und die Querrelaxationszeit (T_2). Diese zwei Relaxationszeiten sind unabhängig voneinander. Die T_1 -Zeit gibt an, nach welcher Zeit sich ein bestimmter Teil der Längsmagnetisierung wieder neu gebildet hat. Für die Längsrelaxation, auch Spin-Gitter-Relaxation, spielen Wechselwirkungen der Spins mit ihrem „Protonengitter“ eine Rolle. Kleine Moleküle, wie zum Beispiel Wasser, besitzen eine lange T_1 -Zeit, während große Fettmoleküle eine kurze T_1 -Zeit haben. Die T_2 -Zeit gibt den Zerfall der Quermagnetisierung an. Diese ist relativ unabhängig von der Energieabgabe zum umliegenden Gewebe und wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet (Schneider und Fink, 2013). In der funktionellen Bildgebung wird die T_2^* -Relaxationszeit bestimmt. Diese wird im Gegensatz zur T_2 -Wichtung zusätzlich von Feldinhomogenitäten beeinflusst (Chavhan *et al.*, 2009).

1.5.1.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Neben rein morphologischen Aufnahmen sind durch MRT-Untersuchungen auch funktionelle Messungen möglich, die Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität erlauben. Für lange Zeit stand für die funktionelle Bildgebung vor allem die PET zur Verfügung, die den großen Nachteil hat, dass radioaktive Substanzen injiziert werden müssen. Im Jahr 1990 konnte erstmals gezeigt werden, dass mithilfe des Blood-Oxygen-Level Dependent (BOLD)-Signals Veränderungen in der lokalen Durchblutung darstellgestellt werden können (Ogawa *et al.*, 1990). Das BOLD-Signal ist dabei abhängig vom Oxygenierungsstatus des Hämoglobins. Das Hämoglobin, das als Sauerstofftransporter des Körpers fungiert, kann in zwei Formen vorliegen. Ist das Hämoglobin mit Sauerstoff beladen, liegt es als Oxyhämoglobin vor, nach Abgabe des Sauerstoffs in das Gewebe liegt es als Desoxyhämoglobin vor. Die Formen unterscheiden sich nicht nur in ihrer dreidimensionalen Struktur, sondern auch in ihren magnetischen Eigenschaften. Das Desoxyhämoglobin besitzt dabei ein nicht-planares Häm und ist paramagnetisch. Hieraus resultiert eine kürzere Querrelaxationszeit T_2^* . Durch diesen Unterschied der zwei Formen kann nun ein Verhältnis zwischen ihnen bestimmt werden. Als Folge erhöhter Aktivität und dem damit einhergehenden höheren Sauerstoffverbrauchs, kommt es wider Erwarten, nicht zur Abnahme des Anteils von Oxyhämoglobin, sondern nach kurzer Verzögerung kompensatorisch zu

einer Erhöhung des Blutflusses. Es fließt mehr Oxyhämoglobin, wodurch das Desoxyhämoglobin ausgewaschen wird, und sein Anteil abnimmt. Dies hat eine regionale Erhöhung des Signals zur Folge, was als indirekter Nachweis neuronaler Aktivität gemessen werden kann. Nach der Signalerhöhung kommt es zu einer minimalen Signalsenkung im Vergleich zum Ausgangswert, die kaum bis gar nicht messbar ist. Im Anschluss kehrt das Signal zu seinem Ausgangswert zurück. Diese Reaktion des BOLD-Signals kann mit einer hämodynamischen Antwort-Funktion näherungsweise beschrieben werden (Buxton *et al.*, 2004). Für BOLD-Untersuchungen werden in der Regel Echo-Planar Imaging (EPI) Sequenzen verwendet. Hierbei werden die Bilder mit kurzen Abständen hintereinander aufgenommen, was eine bessere zeitliche Auflösung ermöglicht.

1.5.1.2. Arterielle Spinmarkierung

Die arterielle Spinmarkierung (ASL) stellt eine Methode zur Bestimmung des regionalen zerebralen Blutflusses dar (Loggia *et al.*, 2019). Hierbei findet in einer Schicht eine Markierung, ein sogenanntes Labelling, statt, und in einer anderen Schicht die Bildaufnahme. Durch einen Hochfrequenzpuls werden die Spins der Protonen invertiert. Die markierten Protonen strömen durch den Blutfluss in die Schicht, in der die Aufnahme gemacht wird. Dabei zerfällt der magnetisierte Tracer mit einer bestimmten longitudinalen Relaxationszeit T1, die für Wasser im Blut bei 1-2 Sekunden liegt. Die markierten Spins führen zu einer Verminderung des Signals. Um den Blutfluss sichtbar zu machen, wird die Differenz zu einer Voraufnahme ohne Markierung gebildet. Ein erheblicher Vorteil der ASL besteht darin, dass kein exogenes Kontrastmittel verabreicht werden muss, sondern das markierte eigene Blut, als dieses fungiert. Dies ermöglicht, dass die Untersuchung auch in der Forschung ohne Nebenwirkungen und Risiken einer Kontrastmittelgabe zum Einsatz kommen kann. Als Nachteil gilt ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR).

Da das in dieser Studie verwendete Medikament einen potentiellen Einfluss auf die Durchblutung ausüben kann, indem der potente Vasodilatator CGRP antagonisiert wird, sollten mit Hilfe der ASL Rückschlüsse auf den zerebralen Blutfluss gezogen werden. Dies diene der Untersuchung, ob beobachtete Unterschiede durch Unterschiede in der Durchblutung begründet sind.

1.5.2. Methoden zur trigeminalen nozizeptiven Stimulation

Für die Pathophysiologie der Migräne nimmt das trigeminovaskuläre System eine bedeutende Rolle ein (Goadsby *et al.*, 2017a). Dabei scheinen in erster Linie der erste sowie zweite Ast des N. trigeminus beteiligt zu sein. Aus diesem Grund sollte die nozizeptive Stimulation des trigeminalen Systems insbesondere im Gebiet des ersten und zweiten Trigeminasastes erfolgen. Für schmerzhaft stimuli stehen im Allgemeinen verschiedene erprobte Methoden zur Verfügung. Die Stimulation mittels Capsaicin ist zwar MRT-kompatibel, jedoch hält die Reaktion und der Schmerz nach Applikation für einen längeren Zeitraum an, wobei sich Beginn und Ende nicht klar steuern oder bestimmen lassen. Ein Wechsel zwischen Phasen der Stimulation und Pausen ist somit während der MRT-Untersuchung nicht möglich. Auch elektrische sowie thermale Reize können zur schmerzhaften Aktivierung des N. trigeminus genutzt werden. Im Gegensatz zu Capsaicin kann hierbei der Beginn und das Ende der Stimulation klar definiert werden. Ein Nachteil der Stimulation mittels Elektrode oder Thermode besteht darin, dass die Intensität abhängig vom Hautkontakt ist und durch den Druck ebenfalls eine mechanische Reizung hervorgerufen werden kann, die nicht untersucht werden soll (Reddy *et al.*, 2012).

Die trigeminale nozizeptive Reizung mittels nasaler Ammoniakapplikation stellt ein sicheres und erprobtes Verfahren zur Stimulation des ersten sowie zweiten Astes des N. trigeminus dar. Die Schmerzhaftigkeit konnte in vielen Studien beobachtet werden und wird für jede Versuchsperson anhand der Bewertung mittels visueller Analogskala (VAS) verifiziert. Der Zeitpunkt und die Dauer des Stimulus lassen sich gut dokumentieren. Da sich lediglich der Schlauch an der zu untersuchenden Person befinden muss und magnetisch beeinflussbare Materialien wie das Olfaktometer außerhalb des Magnetfelds belassen werden können, lässt sich diese Stimulation gut für MRT-Aufnahmen realisieren (Stankewitz *et al.*, 2010).

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Interventionsstudie. Hierfür wurden Migränepatient:innen sowohl vor dem Therapiebeginn mit Galcanezumab (240 mg Aufsättigungsdosis) als auch 2-3 Wochen nach Beginn der Therapie mittels funktioneller MRT untersucht, wobei ihnen trigeminale Schmerzreize präsentiert wurden.

2.2. Ethik

Dem Ethikantrag zur Durchführung der Studie wurde von der Hamburger Ethikkommission zugestimmt (PV 5964). Der Studienablauf wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen zur Forschung am Menschen konzipiert und durchgeführt. Die Patient:innen wurden ausführlich über den Ablauf der Studie, ihre Risiken sowie den Nutzen aufgeklärt. Ebenfalls wurden die Patient:innen darüber aufgeklärt, dass die Bereitschaft zur Studienteilnahme keinerlei Einfluss auf ihre Therapie habe und die Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden könne. Alle Teilnehmenden unterschrieben vor Teilnahme der Studie eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

2.3. Präregistrierung

Die Studie wurde im Vorhinein am 12.05.2020 unter dem Namen „Galcanezumab in the migraine brain - fMRI“ auf der Internetseite „Open Science Framework“ präregistriert. Ebenfalls wurden dabei folgende Hypothesen präregistriert:

- (1) Galcanezumab verändert die zentrale trigeminale Schmerzverarbeitung.
- (2) Responder zeigen spezifische hypothalamische Modulation im Vergleich zu Non-Respondern.

2.4. Rekrutierung und Einschlusskriterien

Die Migränepatient:innen wurden über die Kopfschmerzambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Dabei wurde die Diagnose

einer episodischen oder einer chronischen Migräne durch eine Ärztin oder einen Arzt anhand der ICHD-3-Kriterien gestellt und zusätzlich durch die Auswertung der Kopfschmerztagebücher verifiziert. Ebenfalls wurde die Indikation zur Behandlung mit einem CGRP-Antikörper anhand der deutschen Leitlinien gestellt und Kontraindikationen für die Behandlung ausgeschlossen (Diener *et al.*, 2020). Alle Patient:innen wurden darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie keinerlei Auswirkungen auf den Verlauf ihrer Therapie oder ihre Behandlung in der Kopfschmerzambulanz habe. Patient:innen konnten zur Studienteilnahme rekrutiert werden, wenn folgende Einschlusskriterien zutrafen und Ausschlusskriterien nicht zutrafen:

Einschlusskriterien:

- Einwilligung in die Untersuchung
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Episodischen oder chronischen Migräne nach ICHD-3 Kriterien
- Geplante Therapie mit Galcanezumab
- Ausreichende Kooperation und die Fähigkeit, über den geplanten Zeitraum ruhig auf dem Rücken zu liegen

Ausschlusskriterien:

- Vorherige Therapie mit einem CGRP-Antikörper
- Aus medizinischer Sicht relevante internistische, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen
- Andere primäre oder sekundäre Kopfschmerzerkrankung (inklusive Medikamentenübergebrauchskopfschmerz)
- Metallische Implantate (u.a. Stents, Knochenplatten), Herzschrittmacher oder andere nicht MRT-kompatible Fremdkörper
- Schmerzmitteleinnahme in den letzten 24 Stunden vor Studiendurchführungen
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Klaustrophobie

2.5. Ablauf der Versuchstermine

Der erste Untersuchungstag fand vor der ersten Applikation von Galcanezumab statt. Die Versuchsteilnehmenden wurden sowohl im telefonischen Vorgespräch als auch in einer E-Mail darüber informiert, 24 Stunden vor der Untersuchung keine Schmerzmedikamente einzunehmen. Falls vor der Untersuchung ein Grund zur Einnahme von Schmerzmedikamenten bestand, wurde der Studientermin neu terminiert. Zunächst hatten alle Patient:innen die Möglichkeit, falls dies noch nicht vorab geschehen war, die Informationen und die Einwilligungserklärung zur Studie zu lesen. Alle Patient:innen unterschrieben die Einwilligungserklärung. Im Anschluss erfolgte die Aufklärung über die MRT-Untersuchung durch eine Ärztin oder einen Arzt des Instituts für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die Patient:innen füllten folgende Fragebögen zur Erhebung ihrer genauen Kopfschmerzcharakteristik, soziodemografischer Daten sowie zum Screening auf psychische Begleiterkrankungen aus:

- (1) einen von uns konzipierten Fragebogen zur Erfassung der Kopfschmerzcharakteristika und des Vorliegens von Kopfschmerzen zum Untersuchungstermin,
- (2) MIDAS-Fragebogen,
- (3) den Patienten Gesundheitsfragebogen (PHQ-9),
- (4) das Beck's Depressions-Inventar (BDI).

Den Patient:innen wurde der genaue Ablauf des Experiments erklärt und es erfolgte eine Demonstration des Schmerzreizes außerhalb des MRT-Geräts, um festzustellen, ob dieser für die Patient:innen tolerierbar ist. Vor der MRT wurde den Patient:innen ein Atemgurt um den Brustkorb gelegt, welcher der Aufzeichnung der Atemfrequenz und -tiefe diente. Zusätzlich wurde ein Pulsoxymeter zur Erfassung des peripheren Pulses an einem Finger angelegt. Die Vitalparameter wurden über einen Expression MR-Monitor übermittelt (Expression, Philips, Best, Niederlande) und aufgezeichnet und dienten der Korrektur von Artefakten, die durch Herzschlag oder Atmung verursacht werden. Zur Applikation der nasalen Stimuli wurde ein Schlauch 0,5-1 cm in das linke Nasenloch der Patient:innen eingeführt und an der Außenseite der Nase mit einem Pflaster befestigt. Alle Patient:innen bekamen einen Gehörschutz und wurden mithilfe von Kissen möglichst angenehm positioniert, um

die Untersuchung für die Proband:innen angenehm zu gestalten und Bewegungen und damit einhergehende Artefakte zu reduzieren. Die Versuchsteilnehmer:innen hatten ebenfalls stetigen Zugriff auf eine Notfallklingel, durch deren Betätigung die MRT-Untersuchung jederzeit beendet werden konnte. Während der Untersuchung konnten die Patient:innen über einen Spiegel einen Bildschirm sehen und hielten in ihrer rechten Hand eine Bedienbox mit vier Knöpfen. Nach dem ersten Termin spritzten sich die Patient:innen, nach Anleitung durch eine Ärztin oder einen Arzt, selbstständig 240 mg Galcanezumab subkutan mittels zweier Fertigpens à 120 mg. Der Zeitpunkt der Injektion wurde von den Patient:innen dokumentiert und an uns übermittelt. Der zweite Termin fand im Abstand von zwei bis drei Wochen zur ersten Injektion statt. Das Ausfüllen der Fragebögen sowie die MRT-Untersuchung fanden in gleicher Weise wie beim ersten Termin statt. Die Patient:innen führten mindestens drei Monate vor Therapiebeginn sowie über den gesamten Studienzeitraum einen Kopfschmerzkalender. Zusätzlich fand drei Monate nach der ersten Galcanezumab Injektion ein telefonisches Follow-up statt, zu dessen Zeitpunkt die Patient:innen gebeten wurden, die weiteren Kopfschmerzkalender zu übersenden, sodass insgesamt Daten von drei Monaten vor der Therapie bis drei Monate nach Therapiebeginn vorlagen. Eine Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Studie ist in Abbildung 1 dargestellt.

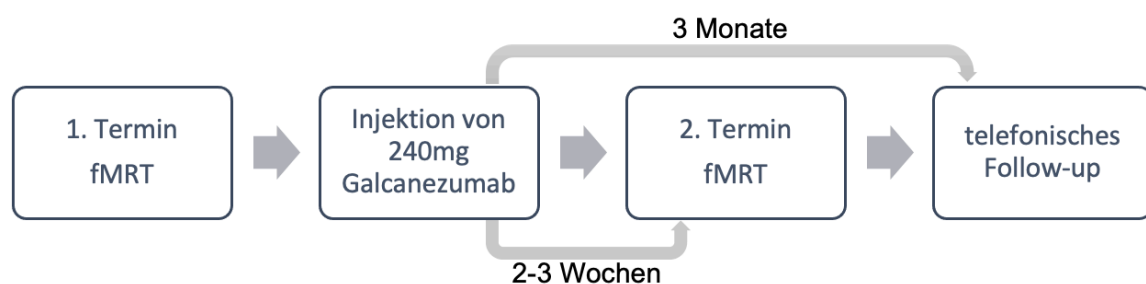


Abbildung 1: Allgemeiner zeitlicher Ablauf der Studie.

2.5.1. Stimulation

Für die trigeminale Stimulation wurde ein erprobtes Stimulationsprotokoll angewandt, das 2010 von Stankewitz *et al.* eingeführt wurde (Stankewitz *et al.*, 2010) und seitdem häufige Anwendung fand (Hebestreit und May, 2017a; Kroger und May, 2015; Mehnert *et al.*, 2017; Mehnert und May, 2019; Schulte *et al.*, 2016;

Stankewitz *et al.*, 2010; Ziegeler *et al.*, 2020). Dieses Stimulationsprotokoll wurde ebenfalls in einer Studie verwendet, in der der Einfluss von Erenumab auf die zentrale Aktivität untersucht wurde (Ziegeler *et al.*, 2020), was zu einer besseren Vergleichbarkeit zu diesen Daten führt.

Insgesamt wurden den Proband:innen dabei vier verschiedene Reize präsentiert. Als trigeminaler Schmerzreiz wurde hierfür Ammoniak verwendet, das über einen Schlauch als Gasgemisch nasal appliziert wurde. Die zweite Reizmodalität bestand in einem Rosenduft, der ebenfalls nasal als Gasgemisch appliziert wurde. Als dritte nasale Applikation wurde Raumluft als Kontrollbedingung zugeführt. Diese nasalen Reize hielten für jeweils 800ms an. Zusätzlich wurde ein visueller Reiz dargeboten. Dieser war über einen Spiegel auf einem Bildschirm hinter den Patient:innen zu sehen. Dabei wurde ein schwarzweißes Schachbrettmuster in Kreisform präsentiert (siehe Abbildung 2). Diese Rechtecke wechselten mit einer Frequenz von 8 Hertz die jeweiligen Kontraste. Der visuelle Reiz wurde jeweils für einen Zeitraum von 4 Sekunden dargeboten. Zwischen den Stimulationen war auf dem Bildschirm ein Kreuz dargestellt, welches der Blickfixation diente, um Kopf- sowie Augenbewegungen zu reduzieren. Zusätzlich zu den zu untersuchenden Reizen wurde vor jedem Reiz ein Aufmerksamkeitstest durchgeführt. Hierfür wurden die Patient:innen gebeten, sobald das Fixationskreuz seine Farbe von weiß zu rot wechselt, die vordere Taste der Bedienbox zu betätigen. Die Zeitspanne vor dem Farbumschlag wurde dabei zwischen 4 und 6 Sekunden zufällig gewählt. Neben der Reaktionszeittestung diente das rote Kreuz als Signal für die Patient:innen, dass als nächstes ein Reiz folgt. Um einen möglichen Einfluss des nasalen Einatmens auf die Intensität der Reize zu verhindern, wurden die Patient:innen dazu angehalten, ab Erscheinen des roten Kreuzes durch den Mund und nicht mehr durch die Nase zu atmen. Im Anschluss an die Präsentation des roten Kreuzes, das bis zum Drücken dargeboten wurde, folgte erneut das weiße Fixationskreuz für 4 bis 6 Sekunden und im Anschluss einer der vier Reize.

Nach jedem Reiz folgte eine Bewertung desselben. Dabei wurde bei den Reizen Rosenduft, Raumluft sowie bei der visuellen Stimulation die Intensität erfragt. Nach der Ammoniakapplikation wurde die Schmerzhaftigkeit evaluiert. Die Evaluation erfolgte durch die Patient:innen mithilfe einer VAS, die von 0 bis 100 reichte und auf dem Bildschirm abgebildet war. So erschien nach einer zufälligen Zeitspanne von 8

bis 10 Sekunden die Skala, die von „gar nicht intensiv“ zu „intensiver geht nicht“, beziehungsweise von „gar nicht schmerzhaft“ bis „schmerzhafter geht nicht“ reichte. Anschließend wurde bei allen vier Reizmodalitäten evaluiert, wie angenehm beziehungsweise unangenehm der Reiz wahrgenommen wurde. Hierfür wurde ebenfalls eine VAS präsentiert, die in diesem Fall von „angenehm“ bis „unangenehmer geht nicht“ reichte und die Bewertung erfolgte in gleicher Weise. Eine Übersicht über die allgemeine Abfolge des Stimulus Protokolls ist in Abbildung 2 dargestellt. Die Startposition des Cursors, mit dem die Bewertung erfolgte, wurde jedes Mal randomisiert. Die Bewertung erfolgte mit Hilfe des linken und rechten Knopfes der Bedienbox und wurde mit der vorderen Taste bestätigt. Das Experiment beinhaltete pro Versuchstag drei Sessions, die in gleicher Weise abliefen. Je Session wurde jede Reizmodalität insgesamt fünf Mal dargeboten, sodass eine Session insgesamt 20 Reize enthielt. Die verschiedenen Reize wurden dabei in pseudorandomisierter Reihenfolge dargeboten, sodass nicht zweimal hintereinander der Ammoniak appliziert wurde.

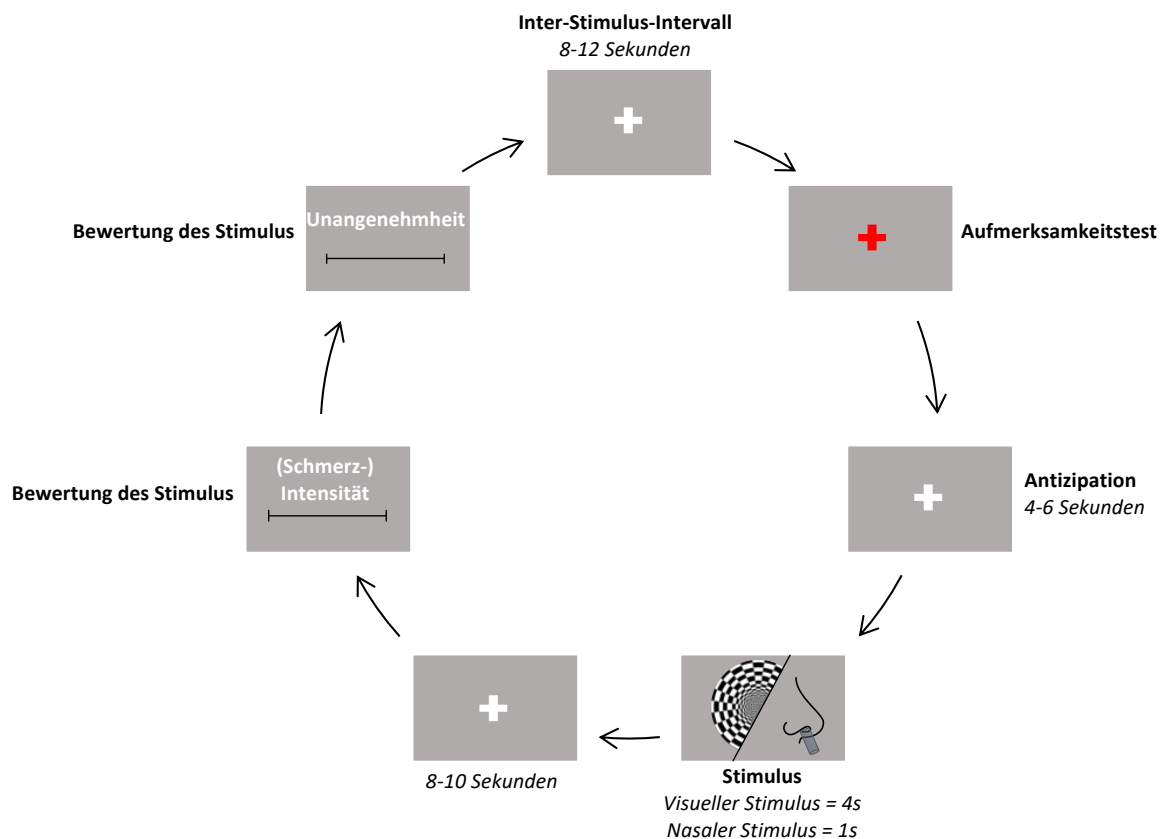


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Stimulationsdesigns.

Für die nasale Applikation der Reize Ammoniak, Rosenduft sowie Raumluft wurde ein Olfaktometer genutzt. Dieses war über Schläuche mit Gaswaschflaschen verbunden. Eine von ihnen enthielt dabei 25 ml 4,3%ige wässrige Ammoniaklösung, die andere enthielt 23 Tropfen Rosenöl (Caesar & Loretz GmbH, Hilden, Deutschland). Der Druck innerhalb des Systems lag konstant bei 60 Millibar. Die Schlauchsysteme waren durch Magnetventile voneinander getrennt und wurden elektronisch, je nach zu applizierendem Reiz, angesteuert und somit geöffnet. Die Ansteuerung erfolgte dabei über einen Stimulations-Computer. Nach jedem Reiz wurde Raumluft durch die Schläuche gespült, um diese zu reinigen und somit das Durchmischen verschiedener Reizmodalitäten zu verhindern. Die Reihenfolge der Stimuli wurde durch das vollautomatische Studienskript vorgegeben, durch welches die Reize pseudorandomisiert wurden. Hierfür wurde die Software MATLAB und die Toolbox-Erweiterung Psychtoolbox genutzt.

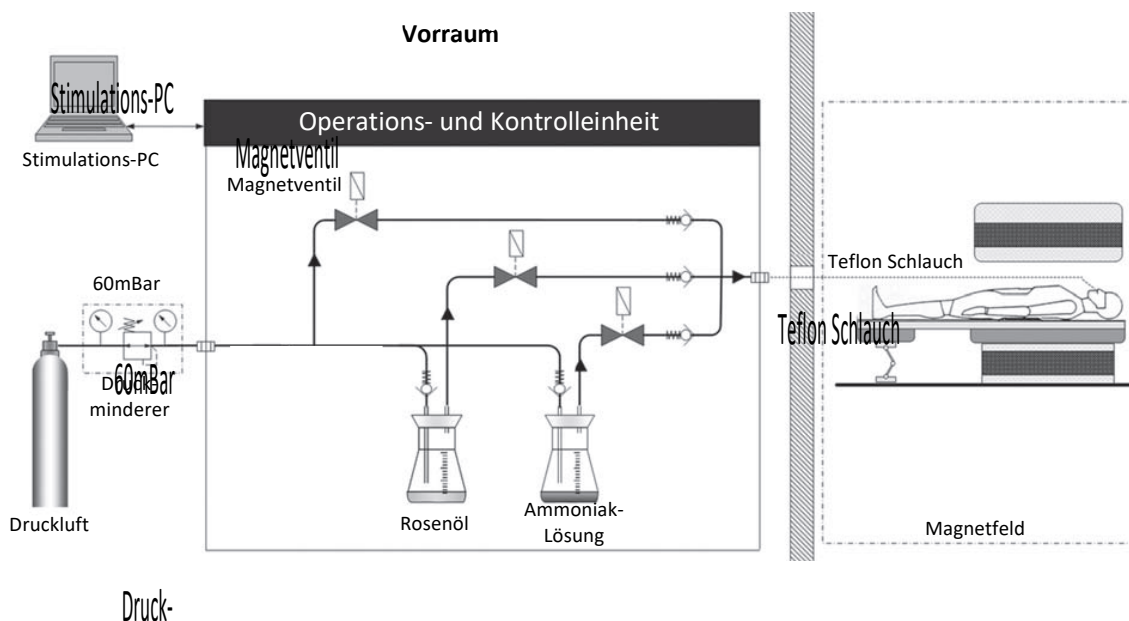


Abbildung 3: Aufbau des Stimulationssystems in der funktionellen Magnetresonanztomographie (Modifiziert nach Starkwinz et al., 2010)

2.5.2. MRT-Protokoll

Die MRT-Bilder wurden mit einem Siemens 3-Tesla-Prisma-Scanner (Siemens TRIO, Siemens, Erlangen) akquiriert. Hierfür wurde eine 64-Kanal-Kopfspule verwendet. Das MRT-Protokoll wurde in Kooperation mit Physiker:innen des Instituts für Systemische Neurowissenschaften erstellt. Dabei wurden

Vorerfahrungen der Bildgebung nozizeptiver Reize miteinbezogen. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass durch das Protokoll eine Vergleichbarkeit mit vorherigen Daten unserer Arbeitsgruppe ermöglicht wird.

Für die funktionellen BOLD-MRT-Bilder, die während des Experiments akquiriert wurden, wurden T2*-gewichtete EPI-Aufnahmen erstellt. Hierbei werden die Bilder schnell hintereinander akquiriert, was eine höhere zeitliche Auflösung ermöglicht. Das Protokoll wurde für die optimale Erfassung des BOLD-Signals konzipiert. Dabei wurden 38 axiale Schichten mit folgenden Parametern aufgenommen: Repetitionszeit (TR) = 2,64 ms, Echozeit (TE) = 28 ms, Voxelgröße = 1,3 x 1,3 x 2,5 mm, Flipwinkel = 80°, GRAPPA Beschleunigungsmodus und Beobachtungsfeld (Field of View (FOV)) = 216 mm. Es wurden insgesamt 1095 Bilder aufgenommen (365 pro Session), von denen die ersten fünf pro Session verworfen wurden, sodass 1080 funktionelle Bilder in die Analyse eingeschlossen wurden.

Im Anschluss an die funktionelle Messung folgte die Akquise einer Fieldmap, die der Darstellung von Feldinhomogenitäten dient und den Einbezug dieser in die Analyse ermöglicht. Die Aufnahme der Fieldmap erfolgte mit folgenden Parametern: TR= 0,8 s, TE1= 5,51 ms, TE2= 7,96 ms, Flipwinkel= 40° FOV = 216 mm.

Zusätzlich wurden anatomische Bilder aufgenommen. Hierfür wurden eine hochauflösende T1 gewichtete Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo (MP-RAGE) Aufnahme akquiriert. Die MP-RAGE wurde in 240 axialen Schichten mit einer Auflösung von 1 mm³, TR= 2,3 s, TE= 2,98 ms, Flipwinkel= 9°, FOV= 156 mm und einem Slice Gap von 50 % aufgenommen.

Zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses wurde eine ASL-Sequenz verwendet. Die ASL-Sequenz wurde in 17 Schichten mit 91 Wiederholungen und folgenden Parametern aufgenommen: TR= 2,6 s, TE= 12 ms, Flipwinkel= 90°, Bolus Dauer= 1800 ms, Inversionszeit = 700 ms, PICORE-Q2-Perfusionsmodus, Voxelgröße = 2 x 2 x 5 mm.

2.6. Datenverarbeitung und Analyse

2.6.1. Analyse der Verhaltensdaten

Die Bewertungen der verschiedenen Stimuli wurden zunächst auf Normalverteilung hin untersucht. Hierfür führten wir einen Kolmogorov-Smirnov-Test durch. Im Anschluss daran führten wir bei Vorliegen einer Normalverteilung einen gepaarten t-Test, bei nicht normalverteilten Daten einen Wilcoxon signed-rank Test durch. Die p-Werte wurden für multiple Vergleiche mittels Bonferroni-Korrektur korrigiert.

2.6.2. Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten

Die Vorverarbeitung der MRT-Bilder dient im Allgemeinen dazu, eine Vergleichbarkeit der Bilddaten sowohl innerhalb einer Person als auch interindividuell zu ermöglichen und Artefakte verschiedensten Ursprungs zu minimieren. Sie erfolgte MATLAB-basiert mittels Statistical Parametric Mapping (SPM) (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK, Version 12). Zunächst wurden die ersten fünf Bilder pro Session verworfen, da diese möglicherweise mit Artefakten belastet sein könnten. Anschließend wurden die dreidimensionalen Dateien in eine vierdimensionale Datei umgewandelt.

Danach führten wir ein Denoising durch, wofür wir einen *spatially adaptive non local mean denoise* Filter anwendeten, um Rauschen zu reduzieren und damit die SNR zu erhöhen (Manjón *et al.*, 2010). Im Anschluss daran erfolgte eine Bewegungskorrektur, das *Realignment*, der Bilder, um den Einfluss möglicher, auch minimaler, Bewegungen der untersuchten Person zu korrigieren. Dies ist von großer Bedeutung, damit die gleichen anatomische Areale zu jedem Zeitpunkt im gleichen Voxel liegen und somit richtig analysiert werden können. Hierfür wurde eine paarweise Registrierung durchgeführt, wobei alle Bilder an ein Referenzbild der Bildreihe angeglichen wurden. Insgesamt wurde hierfür die Abweichung vom Referenzbild in den drei Ebenen sowie Rotationen in diesen drei Ebenen erhoben und für diese sechs Bewegungsparameter korrigiert. Dies erfolgte mittels Translation und Rotation der einzelnen Bilder (rigid body transformation). Zusätzlich zu den Bewegungen können Feldinhomogenitäten zu Verzerrungen der Bilder führen. Dabei ist die Inhomogenität von der Lage und Größe des zu untersuchenden Objektes, in diesem Fall des Kopfes, abhängig. Um diese Verzerrungen zu

korrigieren, führten wir zusätzlich ein *unwarping* durch, wozu wir die Informationen über Feldinhomogenitäten der akquirierten Fieldmap nutzten.

Im Anschluss daran erfolgte die slice time correction. Da die Bilder in mehreren Schichten hintereinander aufgenommen werden, geben sie nicht den exakt gleichen Zeitpunkt wieder. Hieraus resultieren mögliche Unterschiede in der neuronalen Aktivität sowie im Einfluss physiologischer Artefakte. Gerade für experimentelle Messungen ist die zeitliche Auflösung von großer Bedeutung und der zeitliche Zusammenhang zu den Stimuli sowie die Korrektur physiologischer Artefakte wichtig für die Analyse, sodass wir für die zeitlichen Unterschiede eine Korrektur durchführten (Sladky *et al.*, 2011). Dies erfolgte unter Berücksichtigung der Anzahl der Schichten, der Repetitionszeit und der Reihenfolge, in der die Schichten erfasst wurden.

Da die funktionellen EPIs zwar eine gute zeitliche Auflösung bieten, jedoch anderen Sequenzen in ihrer räumlichen Auflösung unterlegen sind, erfassten wir zusätzlich hochauflösende anatomische T1-gewichtete Bilder. Um diese zusammenzuführen, führten wir eine Koregistrierung beider durch. Dies erfolgte, wie das Realignment, durch eine *rigid body transformation*.

Die Anatomie und Größe der Gehirne weisen natürlicherweise interindividuelle Unterschiede auf. Um trotz dieser Unterschiede eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Personen zu ermöglichen, wurde als nächster Schritt die Normalisierung durchgeführt. Hierbei werden die jeweiligen Gehirne an ein Standardgehirn angeglichen, das sich aus einem großen Datensatz ergibt, und in das Montreal Neurological Institute (MNI)-Koordinatensystem überführt. Der Koordinatenursprung wurde auf die Commissura anterior gelegt und die Koordinaten werden in Millimetern angegeben.

Im Anschluss daran erfolgte als letzter Schritt der Vorverarbeitung das Glätten der Bilder. Da trotz Normalisierung eine interindividuelle Variabilität in der Anatomie der Patient:innen besteht, ist es möglich, dass gleiche funktionelle Strukturen nicht exakt auf den gleichen Koordinaten liegen. Um dennoch eine Aktivierung der gleichen Strukturen in unterschiedlichen Individuen statistisch erfassen zu können

und die SNR zu verbessern, verwendeten wir einen Glättungsfilter. Hierbei werden die Intensitäten benachbarter Voxel miteinander verknüpft. Wie stark die Intensität der benachbarten Voxel Einfluss nimmt, wird durch den Glättungswert bestimmt, der in der Halbswertsbreite (full width at half maximum, FWHM) der entsprechenden Gauß'schen Kurve angegeben wird. In diesem Fall verwendeten wir einen Glättungswert von 4 mm³ FWHM.

2.6.3. Vorverarbeitung der ASL-Daten

Der relative zerebrale Blutfluss wurde anhand der ASL-Daten durch die Scannersoftware berechnet. Die ASL-Bilder wurden ebenfalls in das MNI-Koordinatensystem überführt. Hierfür wurde die Transformation wie bei den anatomischen Bildern verwendet. Für die Glättung wurde ein Gaußfilter mit einem FWHM von 12 mm³ genutzt.

2.6.4. First-Level-Analyse

Zunächst erfolgte die statistische Auswertung innerhalb jeder einzelnen Person, die First-Level-Analyse, die wir mit der SPM12-Software durchführten. Hierfür verwendeten wir ein Allgemeines Lineares Modell. Dieses dient der Modellierung der Intensität der einzelnen Voxel unter Einbezug mehrerer Regressoren. Wir verwendeten hierfür Regressoren für die entsprechenden Reizkonditionen: Ammoniak, Rose, Raumluft, visuelle Stimulation sowie für die Konditionen Reaktionstest, Bewertung und Antizipationsphase. Da die neuronale Aktivierung erst mit einer gewissen Verzögerung zum Stimulus eintritt (vgl. Kapitel 1.5.1.1.) wurde eine Faltung der Stimulusonsets mit der hämodynamische Antwort-Funktion genutzt, um diesen zeitlichen Zusammenhang in die Analyse einzubeziehen. Zusätzlich wurden der jeweilige Beginn sowie Dauer der Konditionen für die Erstellung des Regressorenmodells genutzt. Für Bewegungsartefakte, die nicht durch das Realignment korrigiert wurden, wurden die sechs Bewegungsparameter ebenfalls als Regressoren verwendet. Für die physiologische Korrektur wurden Regressoren durch Atem- und Pulssignale jeder Person extrahiert (Deckers *et al.*, 2006). Somit konnten die β -Werte für jedes Voxel berechnet werden, welche die konditionsspezifische neuronale Aktivität darstellten und für die folgende Gruppenanalyse genutzt wurden.

2.6.5. Gruppenanalyse

Im Anschluss an die First-Level-Analyse erfolgte die Gruppenanalyse, die sogenannte Second-Level-Analyse, die ebenfalls mit SPM12 durchgeführt wurde und die statistische Signifikanz der Effekte berechnete. Um den Haupteffekt des trigeminalen Schmerzreizes zu evaluieren wurde ein gepaarter t-Test für alle Patient:innen für (*Ammoniak* – *Luftstoß*) an beiden Versuchstagen bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (FWE-korrigiert) durchgeführt:

$$(\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 1} + \textit{Tag 2}}$$

Um Unterschiede des Effekts der trigeminalen Stimulation zwischen beiden Versuchstagen und damit den Effekt der Therapie zu untersuchen, führten wir einen gepaarten t-Test für den Kontrast (*Ammoniak* – *Luftstoß*)_{Tag 1} vs. (*Ammoniak* – *Luftstoß*)_{Tag 2} in beiden Richtungen durch:

$$(\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 1}} > (\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 2}}$$

$$(\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 1}} < (\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 2}}$$

Um den Einfluss des Kopfschmerzzustandes (Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung oder nicht) zu reduzieren, führten wir zusätzlich eine Subgruppenanalyse der Patient:innen durch, die sich an beiden Versuchstagen im gleichen Kopfschmerzzustand befanden, also entweder an beiden Tagen an Kopfschmerzen litten oder zu beiden Versuchstagen kopfschmerzfrei waren. In dieser Subgruppe untersuchten wir, ob Responder sich von Non-Respondern der Therapie in ihrer Veränderung der BOLD-Aktivität unterschieden.

Responder > Non-Responder und Non-Responder > Responder
für den Kontrast:

$$(\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 1}} > (\textit{Ammoniak} - \textit{Luftstoß})_{\textit{Tag 2}}$$

2.6.6. Therapieansprechen und neuronale Aktivierung

Um zu untersuchen, ob die BOLD-Aktivität bei trigeminaler nozizeptiver Stimulation am ersten Untersuchungstag einen Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Therapie mit Galcanezumab hat, analysierten wir die Kovarianz zwischen dem Ansprechen und der BOLD-Aktivierung bei trigeminaler nozizeptiver Stimulation vor der Therapie. Hierfür bestimmten wir die Kovarianz zwischen der Aktivität von $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag } 1}$ mit der jeweiligen prozentualen Reduktion der monatlichen Kopfschmerzfrequenz durch die Therapie mit Galcanezumab. Um den Einfluss des Vorliegens von Kopfschmerzen am ersten Untersuchungstag als Einflussfaktor zu reduzieren, nutzen wir den Kopfschmerzzustand als zusätzliche Kovariante. Zusätzlich untersuchten wir für die Regionen, bei denen eine Kovarianz bestand, ob eine Korrelation vorlag und führten hierfür eine zweiseitige Pearson-Korrelationsanalyse durch.

2.6.7. Psychophysiologische Interaktion

Zur Untersuchung der funktionellen Konnektivität ausgewählter Regionen zum restlichen Gehirn wurde eine Analyse der psychophysiologischen Interaktion (PPI) durchgeführt. Dabei wird, wie bei einer funktionellen Konnektivitäts-Analyse untersucht, ob die Aktivität in verschiedenen Bereichen des Gehirns miteinander korreliert. Zusätzlich wird bei der PPI-Analyse eine „psychologische“ Variable miteinbezogen, sodass nicht lediglich der Ruhezustand untersucht wird (Friston *et al.*, 1997). In unserem Fall stellte der nozizeptive Reiz mittels Ammoniak die untersuchte Kondition dar. Hierfür führten wir eine Seed Region Analyse durch, legten also im Vorhinein fest, von welchem Areal wir eine Analyse der Konnektivität zum restlichen Gehirn durchführten, und erstellten hierfür für die Interessensregion (region of interest, ROI) eine Maske mithilfe der Koordinaten der jeweiligen Region. Anschließend führten wir die PPI-Analyse für den Kontrast $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag } 1}$ und $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag } 2}$ durch.

2.6.8. Analyse der ASL-Daten

Für die Analyse der ASL-Daten führten wir einen abhängigen t-Test für den Vergleich vor und nach der Medikamentengabe durch, um Änderungen des Blutflusses zu bestimmen.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Patient:innen

Insgesamt nahmen 29 Patient:innen an der Studie teil. Von diesen wurde ein Patient wegen einer zu geringen Dosierung und zwei Patient:innen wegen technischer Probleme ausgeschlossen, sodass 26 Patient:innen in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Das Alter der Patient:innen lag zwischen 21 und 60 Jahren und betrug im Mittel 37,81 Jahren ($\pm 12,11$). Im Durchschnitt waren die Patient:innen seit 19,77 Jahren ($\pm 12,43$) an einer Migräne erkrankt. Die durchschnittliche Frequenz von Kopfschmerztagen pro Monat vor der Therapie mit Galcanezumab lag bei 16,71 ($\pm 8,92$). Bei 19 Patient:innen lag eine Migräne ohne Aura vor und bei sieben Patient:innen eine Migräne mit und ohne Aura. Von den Patient:innen litten elf an einer chronischen Migräne (≥ 15 Kopfschmerztage pro Monat) und 15 an einer episodischen Migräne (< 15 Kopfschmerztage pro Monat).

Patient:innen mit bestehender anderer Medikamenteneinnahme konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn diese bereits seit mehr als drei Monate unverändert eingenommen wurde und die Dosierung im Laufe der Studie nicht verändert wurde. Insgesamt wurden von 13 Patient:innen andere Medikamente als eine hormonelle Kontrazeption oder Nahrungsergänzungsmittel eingenommen. Von diesen Patient:innen nahmen acht Antidepressiva ein (selektive Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer, Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer oder trizyklische Antidepressiva), drei Patient:innen nahmen Antihypertensiva (Metoprolol, Bisoprolol) ein und zwei ein Antikonvulsivum (Topiramat). Zwei der Patient:innen nahmen L-Dopa wegen des Vorliegens eines Restless-Legs-Syndroms ein. Der Gesamtwert im BDI lag im Mittel bei 10,88 ($\pm 7,89$), bei keiner Person lag ein Wert von ≥ 29 vor, was als Hinweis auf eine schwere Depression zu werten wäre. Im PHQ-9 zeigten vier Patient:innen Hinweise auf eine somatoforme Störung, sechs Patient:innen einen Hinweis auf eine depressive Störung und vier Patient:innen einen Hinweis auf eine Angststörung. Keine:r der Patient:innen zeigte im Ergebnis des PHQ-9 einen Hinweis auf eine Essstörung oder Alkoholmissbrauch. Eine Übersicht über die soziodemografischen Merkmale der Patient:innen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Patient:innen insgesamt (n)	26
Weiblich, % (n)	96 (25)
Alter in Jahren, Mittelwert $\pm$SD	37,81 $\pm$ 12,11
Erkrankungsdauer in Jahren, Mittelwert $\pm$SD	19,77 $\pm$ 12,43 (2-50)
Kopfschmerz Frequenz in Tagen/Monat, Mittelwert $\pm$SD	16,71 $\pm$ 8,92 (4-30)
Migräne mit und ohne Aura, % (n)	27 (7)
Migräne ohne Aura, % (n)	73 (19)
Chronische Migräne (nach ICHD-3), % (n)	42 (11)
Episodische Migräne (nach ICHD-3), % (n)	58 (15)
Midas-Ergebnis, Mittelwert $\pm$SD	79,12 $\pm$ 58,57
BDI-Ergebnis, Mittelwert $\pm$SD	10,88 $\pm$ 7,89

Tabelle 2: Demografische Daten

3.2. Effekt der Therapie

Der Effekt der Therapie durch Galcanezumab wurde anhand der Reduktion der monatlichen Kopfschmerz Tage evaluiert, die den Kopfschmerzkalendern der Patient:innen entnommen wurden. Dabei ist der Zeitraum von drei Monaten vor Therapiebeginn bis drei Monate nach der Therapie in die Analyse einbezogen worden. Die Patient:innen wurden von uns als Responder deklariert, wenn die Therapie zu einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerz Tage von mindestens 30 % führte. Dies war bei 69,2 % (18) der Fall.

3.3. Bewertung der Stimuli

Die Bewertung der Stimuli erfolgte mittels einer VAS, die von 0 bis 100 reichte. Zunächst wurde überprüft, ob für die Differenzen der Bewertungen zwischen Tag 1 und Tag 2 der Ammoniak-Stimuli eine Normalverteilung vorlag. Hierfür wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Die Differenzen der Intensitäten sowie der Angenehmheit/Unangenehmheit wiesen eine Normalverteilung auf, sodass ein t-Test durchgeführt wurde. Die Bewertung der Intensität des Ammoniakreizes lag am ersten Untersuchungstag im Mittelwert bei 72,23 und beim zweiten Untersuchungstag bei 65,99. Die Bewertung der Angenehmheit/ Unangenehmheit beim ersten Untersuchungstag lag im Mittelwert bei 77,3 und beim zweiten Termin bei 72,1. Um zu untersuchen, ob sich die Bewertungen der Stimuli zwischen den

beiden Untersuchungstagen unterschieden, wurde ein zweiseitig gepaarter t-Test durchgeführt. Die Differenzen der Bewertungen zwischen Tag 1 und 2 wiesen bei der Untersuchung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests eine Normalverteilung auf. Zwischen der Bewertung der Intensität vom ersten zum zweiten Versuchstag ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,094$ (Bonferroni-korrigiert), $T = 2,4$, $df = 25$, Mittelwert Differenz = $6,62/100$, 95%-KI: -0,90 bis 11,58). Auch die Bewertung der Unangenehmheit unterschied sich zwischen den Versuchstagen nicht signifikant ($p = 0,156$ (Bonferroni korrigiert), $T = 2,18$, $df = 25$, Mittelwert Differenz = $5,2/100$ (95%-KI: -0,28 bis 10,12)).

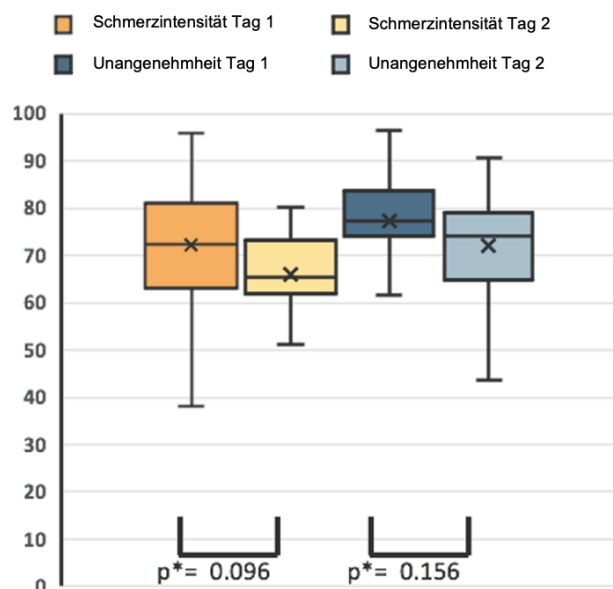


Abbildung 4: Bewertung der Ammoniak-Stimuli auf der VAS von 0-100. von links nach rechts: Bewertung der Schmerzintensität an Tag 1, Bewertung der Schmerzintensität an Tag 2, Bewertung der Unangenehmheit an Tag 1, Bewertung der Unangenehmheit an Tag 2.

Zwischen den Bewertungen der anderen Reize (Luftstoß, Rosenduft, visuelle Stimulation) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in den Bewertungen zwischen den beiden Versuchstagen.

3.4. Kopfschmerzstatus zum Tag der Untersuchung

Mit Hilfe eines selbst konzipierten Fragebogens wurde an beiden Versuchsterminen jeweils erhoben, ob die Patient:innen zu dem Zeitpunkt der Untersuchung unter Kopfschmerzen litten. Insgesamt hatten 14 Patient:innen (54 %) am ersten

Versuchstag und 11 Patient:innen (42 %) am zweiten Versuchstag Kopfschmerzen. Es befanden sich 15 Patient:innen (8 Responder und 7 Non-Responder) zu beiden Versuchsterminen im gleichen Kopfschmerzzustand, hatten also entweder zu beiden Tagen Kopfschmerzen oder waren zu beiden Terminen kopfschmerzfrei.

3.5. Ergebnisse der funktionellen Magnetresonanztomographie

3.5.1. Haupteffekt der trigeminalen nozizeptiven Stimulation

Zur Bestimmung des Haupteffektes der trigeminalen Stimulation mittels Ammoniak wurde das BOLD-Signal aller Patient:innen von beiden Versuchstagen für die Kondition Ammoniak im Vergleich zur Kontrollbedingung durch den Luftstoß verglichen. Hierbei konnte eine gesteigerte Aktivierung in verschiedenen kortikalen sowie subkortikalen Strukturen festgestellt werden. Bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (FWE korrigiert) wurde eine Aktivierung beidseits in verschiedenen Arealen des Kleinhirns, rechts in der Inselrinde, im rechten Thalamus sowie links im STN beobachtet. Eine Auflistung der Cluster mit signifikant erhöhter Aktivierung bei einer minimalen Clustergröße von 25 Voxeln ist in der untenstehenden Tabelle 3 aufgeführt. In Abbildung 5 sind ausgewählte Cluster entsprechend ihres T-Wertes farblich dargestellt und über ein Template gelegt, das sich aus den anatomischen T1-gewichteten MRT-Bildern aller Patient:innen ergibt.

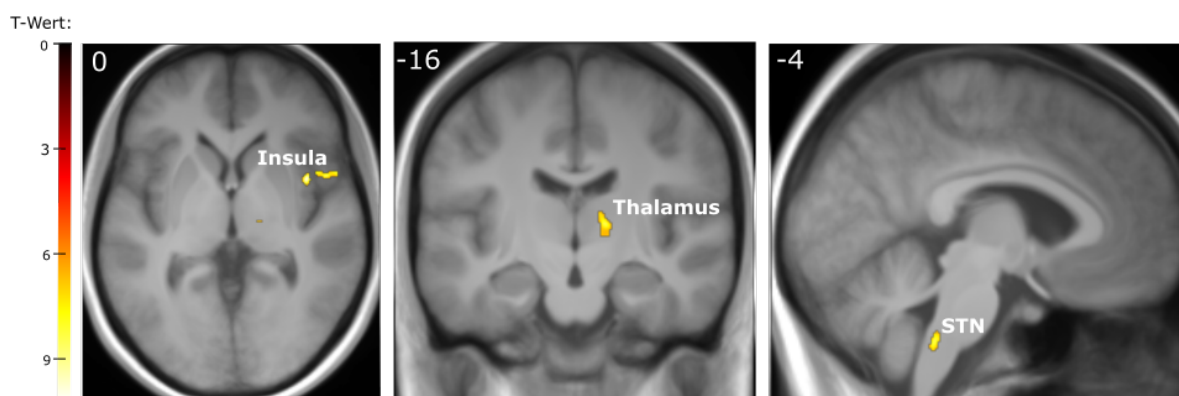


Abbildung 5: Haupteffekt der trigeminalen nozizeptiven Stimulation. $p < 0,05$. Links: transversale Schnittebene durch $z=0$ Aktivierung des rechten Inselkortex; mittig: frontale Schnittebene durch $y=-16$ Aktivierung des rechten Thalamus; rechts: sagittale Schnittebene durch $x=-4$ Aktivierung des STN.

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Cerebellum (rechts)	525	7,42	34, -53, -51
Insula (rechts)	207	7,35	40, 5, 0
Gyrus temporalis inferior (links)	37	7,51	-45, -39, -18
Calcarine (rechts)	64	7,55	22, -57, 5
Cerebellum (links)	724	6,97	-40, -57, -33
Crus cerebri (rechts)	819	7,3	36, -54, -33
Thalamus (rechts)	141	7,05	13, -17, 6
STN	74	7,29	-4, -41, -45
Cerebellum (links)	112	7,15	-37, -52, -47
Gyrus temporalis superior (links)	28	7,14	-40, -11, -10
Cerebellum (rechts)	162	6,98	13, -69, -49
Operculum (links)	89	6,89	-58, 7, 1
Cerebellum (links)	56	6,87	-19, -66, -53
Vermis	31	6,8	-1, -60, -33
Pars orbitalis der Gyrus frontalis inferior (links)	31	6,74	-47, 16, -6

Tabelle 3: Haupteffekt der Ammoniak Stimulation, alle Patient:innen (n=26) Signifikanzniveau $p < 0,05$ (FWE-korrigiert), $T > 6.49$, minimale Cluster Größe 25 Voxel, $df = 25$

3.5.2. Vergleich vor und nach Therapiebeginn

Im Vergleich des Effekts der trigeminalen nozizeptiven Stimulation (*Ammoniak* – *Luftstoß*) zwischen der Untersuchung vor der Therapie (Tag 1) und nach Beginn der Therapie (Tag 2) ($(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}} > (\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 2}}$) konnte eine reduzierte Aktivität des Hypothalamus rechts und des Cerebellums rechts bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ und einer minimalen Clustergröße von 25 Voxeln festgestellt werden.

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Hypothalamus (rechts)	49	4,99	8, -14, -7
Kleinhirn (rechts)	48	5,0	20, -40, -25
Cerebell. Pyramis (rechts)	52	4,09	3, -67, -34

Tabelle 4: $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}} > (\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 2}}$, $p < 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3.45$, minimale Clustergröße 25 Voxel, $df = 25$.

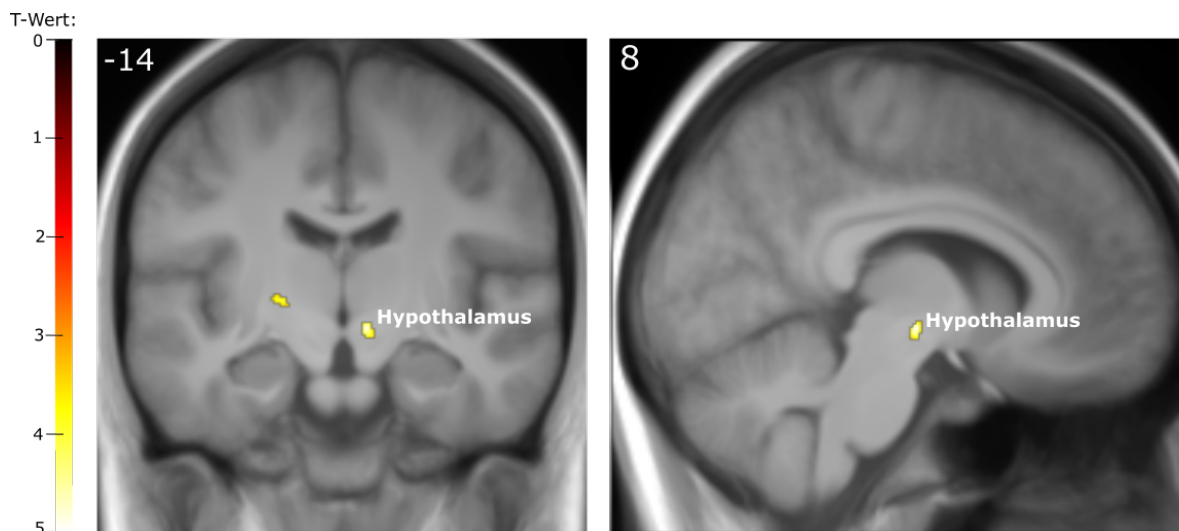


Abbildung 6: Effekt der trigeminalen nozizeptiven Stimulation $\text{Tag1} > \text{Tag2}$. $p < 0,001$. Links: frontale Schnittebene durch $y = -14$ Aktivierung des rechten Hypothalamus und eines Clusters in der weißen Substanz; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = 8$ Aktivierung des rechten Hypothalamus.

Im umgekehrten Kontrast ($(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}} < (\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 2}}$) konnten bei gleichem Signifikanzniveau ($p < 0,001$) keine Unterschiede festgestellt werden.

3.5.3. Vergleich von Respondern und Non-Respondern

Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen wurde eine Subgruppenanalyse der Patient:innen durchgeführt, die sich an beiden Versuchstagen im gleichen Kopfschmerzzustand befanden, also an beiden Tagen an Kopfschmerzen litten oder an beiden Tagen kopfschmerzfrei waren. Dies war bei 15 Patient:innen der Fall. Innerhalb dieser Subgruppe wurden Responder mit Non-Responder verglichen. Dabei wurden erneut die Effekte unter nozizeptiver Stimulation zwischen beiden Untersuchungstagen untersucht. Hierbei konnte bei den Respondern eine Reduktion der Aktivität im inferioren Parietallappen/Operculum, der linken Insula, des Parahippocampus und des Hypothalamus im Vergleich zu den Non-Respondern beobachtet werden.

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Inferiorer Parietallappen (rechts)	91	9,17	58, -44, 21
Präzentraler Gyrus (links)	26	5,99	-48, -11, 11
Parahippocampaler Gyrus (links)	12	5,06	-18, -11, -19
Gyrus temporalis superiorer (links)	13	4,76	-36, 15, -26
Inferiorer Parietallappen (links)	17	4,7	46, -42, 22
Nucleus lentiformis (rechts)	16	4,67	24, -2, 4
Parahippocampaler Gyrus (rechts)	27	4,63	27, -28, -12
Insula (links)	26	4,56	-45, -27, 19
Hypothalamus (links)	13	4,47	-6, -17, -6

Tabelle 5: Responder (n=8) < Non-Responder (n=7) mit dem gleichen Kopfschmerzzustand an beiden Tagen (Kontrast (Ammoniak – Luftstoß)_{T_{ag1}} > (Ammoniak – Luftstoß)_{T_{ag2}}, Grenze < 0,001 (unkorrigiert), T>3,85, minimale Clustergröße= 10 Voxeln, df= 14)

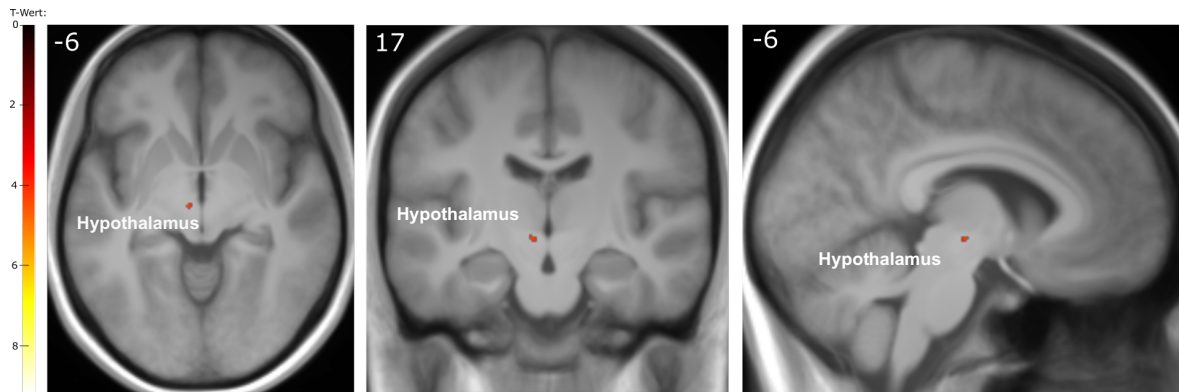


Abbildung 7: Responder < Non-Responder. Links: transversale Schnittebene durch $z = -6$ Aktivierung des linken Hypothalamus, mittig: frontale Schnittebene durch $y = 17$ Aktivierung des linken Hypothalamus; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = -6$ Aktivierung des linken Hypothalamus.

Bei den Non-Respondern wurde eine Reduktion der Aktivität in den Kleinhirntonsillen festgestellt:

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Kleinhirntonsille	66	4,81	-38, -62, -49

Tabelle 6: Non-Responder ($n=7$) < Responder ($n=8$) mit dem gleichen Kopfschmerzzustand an beiden Tagen (Kontrast $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}} > (\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 2}}$, Grenze $< 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3,85$, minimale Clustergröße = 10 Voxeln, $df = 14$)

3.5.4. Klinisches Ansprechen und zentrale Aktivität am ersten Versuchstag

Bei der Kovarianz Analyse zwischen der BOLD-Aktivität am ersten Versuchstag ($(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}}$) und dem Ansprechen auf die Therapie (prozentualen Reduktion der Kopfschmerzstage) konnte bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ (unkorrigiert) gezeigt werden, dass die Aktivität im STN (peak Voxel 4, -42, -53) positiv mit dem Ansprechen kovariert. In der Pearson-Korrelationsanalyse konnte bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ eine positive Korrelation zwischen der Aktivierung im STN und dem Ansprechen mit $r = 0,63$ festgestellt werden.

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Mittlerer Gyrus temporalis (rechts)	110	4,9	49, -8, -14
STN	83	4,65	4,-42, -53

Tabelle 7: Kovariation des Therapieansprechens (prozentuale Reduktion der Kopfschmerzstage) und der Aktivität zu Tag1: $n=26$, $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}}$, $p<0,001$ (unkorrigiert), $T>3.48$, minimale Clustergröße 25 Voxel, $df=25$

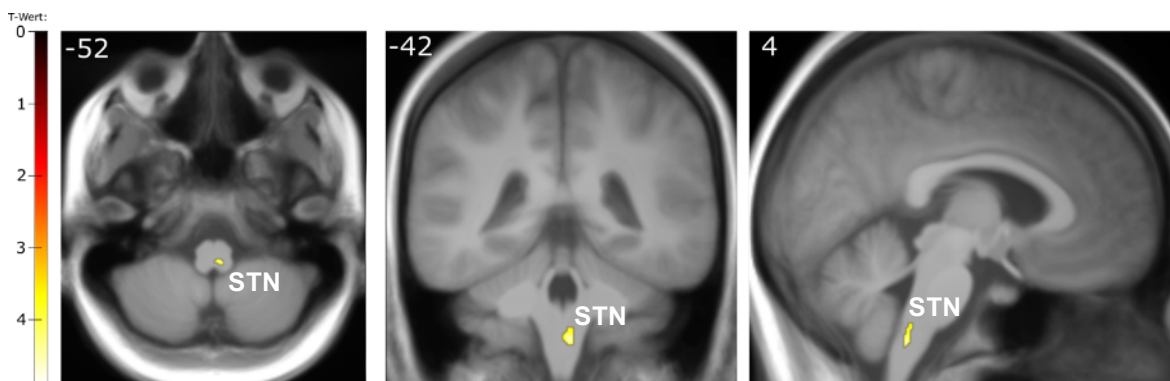


Abbildung 8: Kovariation des Therapieansprechens und der Aktivität unter trigeminaler Stimulation zu Tag 1. Links: frontale Schnittebene durch $y = -52$ Aktivierung des rechten STNs; mittig: frontale Schnittebene durch $y = -42$ Aktivierung des rechten STNs; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = 4$ Aktivierung des rechten STN.

3.5.5. Psychophysiologische Interaktion

Zur Untersuchung der funktionellen Konnektivität wurde eine Seed-Region-Analyse durchgeführt. Hierfür wurde der STN (4, -42, -53) als Seed Region gewählt und die funktionelle Konnektivität zwischen beiden Untersuchungsterminen untersucht. Hierbei wurde beim zweiten Termin im Vergleich zum ersten eine verringerte Konnektivität des STN zum Hypothalamus sowie zum superioren temporalen Gyrus beobachtet.

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Gyrus temporalis superior (links)	62	5,57	-52, -47, 18
Hypothalamus (rechts)	52	4,24	10, 5, -12

Tabelle 8: PPI Analyse des STN (4, -42, -53), $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 1}} > (\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag 2}}$, $p<0,001$ (unkorrigiert), $T>3.45$, minimale Clustergröße 35 Voxel, $df= 25$

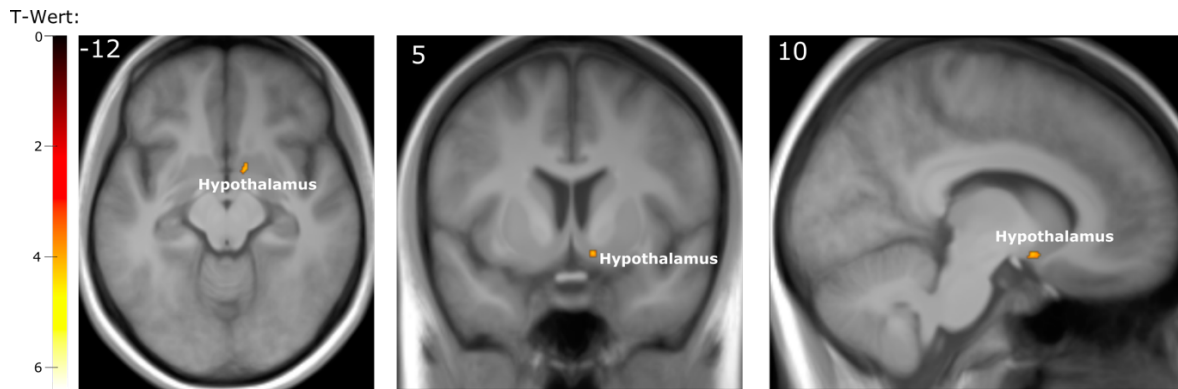


Abbildung 9: PPI mit dem STN (4, -42, -53) als ROI. Links: frontale Schnittebene durch $y = -12$ Aktivierung des rechten Hypothalamus; mittig: frontale Schnittebene durch $y = 5$ Aktivierung des rechten Hypothalamus; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = 10$ Aktivierung des rechten Hypothalamus.

Auf der anderen Seite konnte eine erhöhte Konnektivität zu Teilen des Kleinhirns, des mittleren temporalen Gyrus und der Insula beobachtet werden.

Anatomische Region	Clustergröße (in Voxeln)	T Wert	MNI-Koordinaten x, y, z (in mm)
Mittlerer Gyrus temporalis (rechts)	25	4,35	63, -36, -3
Cerebellum (links)	46	4,23	-16, -55, -14
Cerebellum (links)	33	4,13	-13, -37, -16
Insula (rechts)	45	4,21	-41, 14, -4

Tabelle 9: PPI Analyse des STN (4, -42, -53), $(\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag1}} < (\text{Ammoniak} - \text{Luftstoß})_{\text{Tag2}}$, $p < 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3.45$, minimale Clustergröße 35 Voxel, $df = 25$

3.6. Ergebnisse der ASL-Messungen

Die Messungen des regionalen Blutflusses wurden getrennt für den unteren und oberen Teil des Gehirns durchgeführt. Für den unteren Teil (bottom) ergab sich bei einem $p < 0,05$ (FWE-korrigiert) und $T = 6,11$ kein Areal, in dem die Durchblutung signifikant verändert war. Auch für den oberen Teil (top) ergab sich bei einem p -Wert $< 0,05$ (FWE-korrigiert) und $T = 6,09$ kein signifikanter Unterschied in der Durchblutung.

4. Diskussion

Die Blockade von CGRP mithilfe von monoklonalen Antikörpern hat sich in den letzten Jahren als wirksame prophylaktische Therapie zur Behandlung der Migräne erwiesen (Dodick, 2019). Dabei geht man überwiegend von einem rein peripheren und vaskulären Mechanismus aus. Bei der Pathophysiologie der Attackengenerierung scheint jedoch insbesondere das zentrale Nervensystem eine Rolle zu spielen (Schulte und May, 2017). Auch die Schwelle, die sich auf die Attackenwahrscheinlichkeit auswirkt, scheint zentral moduliert zu werden (May, 2017). Die Studienergebnisse zeigen, dass auch in diesen zentralen Strukturen, die für die Pathophysiologie der Migräne von essenzieller Bedeutung sind, eine Veränderung durch den CGRP-Antikörper Galcanezumab hervorgerufen wird.

4.1. Schmerzwahrnehmung unter der Blockade von CGRP

Bei der Bewertung der Schmerzhaftigkeit der Ammoniakreize zeigte sich zwischen dem ersten und zweiten Versuchstermin kein signifikanter Unterschied. Aus diesem Grund kann davon ausgegangen werden, dass eine veränderte subjektive Schmerzhaftigkeit nicht die Ursache für Veränderungen in der zentralen Aktivität ist. Auch in der Bewertung der Unangenehmheit zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies verdeutlicht ebenfalls, dass Anti-CGRP-wirksame Medikamente keine klassischen Schmerzmittel darstellen. Auch wenn sie in Form von Gepanten zur Akuttherapie der Migräne wirksam sind, wird davon ausgegangen, dass sie nicht allgemein analgetisch wirken, sondern spezifisch in die Pathophysiologie der Migräne eingreifen. Andersherum fungiert CGRP selbst auch nicht als direkter Schmerzauslöser (Pedersen-Bjergaard *et al.*, 1991). Die Infusion von CGRP kann einen migräneartigen Kopfschmerz auslösen (Lassen *et al.*, 2002), jedoch löst CGRP selbst bei Injektion keine direkten Schmerzen aus (Pedersen-Bjergaard *et al.*, 1991) und führt auch nicht zur stärkeren Wahrnehmung von trigeminalen Schmerzreizen (Asghar *et al.*, 2016). Auch für die Bewertungen der anderen Reize (Rosenduft, Luftstoß, visueller Reiz) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchstagen.

4.2. Veränderungen der Aktivität des Hypothalamus unter Galcanezumab

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Galcanezumab zu einer verminderten hypothalamischen Aktivierung unter trigeminaler Schmerzstimulation führt. Damit wurde die Hypothese bestätigt, dass Galcanezumab eine Veränderung in der zentralen Schmerzverarbeitung trigeminaler Reize bewirkt. Die verminderte hypothalamische Aktivierung konnte bei der Therapie mit dem CGRP-Rezeptor-Antagonisten Erenumab bei gleicher Stimulationsmethode in der Gesamtgruppe nicht beobachtet werden (Ziegeler *et al.*, 2020). Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob und inwiefern sich Antikörper gegen CGRP selbst von Antikörpern gegen den CGRP-Rezeptor in ihrer Wirkungsweise unterscheiden. Der Hypothalamus spielt für die Migränepathophysiologie eine zentrale Rolle und exprimiert ebenfalls CGRP-Rezeptoren (Bhatt *et al.*, 2014; Eftekhari *et al.*, 2015a; Warfvinge und Edvinsson, 2019). Jedoch passieren beide Antikörper aufgrund ihrer Größe die Blut-Hirn-Schranke nur zu einem marginalen Anteil (Johnson *et al.*, 2019; Nosedá *et al.*, 2019). Eine direkte Modulation am Hypothalamus ist bei diesen sehr geringen Konzentrationen zwar nicht gänzlich ausgeschlossen, jedoch sehr unwahrscheinlich. Als Ligandenantikörper bindet Galcanezumab das CGRP und unterbindet damit, dass es seine Wirkung am Rezeptor vermittelt. Die Veränderung der hypothalamischen Aktivierung durch Galcanezumab könnte in der Fähigkeit des Antikörpers begründet liegen, das Neuropeptid abzufangen und somit den Spiegel des freien CGRP im gesamten Plasmakompartiment zu reduzieren. Da die Antikörper aufgrund ihrer langen Halbwertszeit lange im Körper verweilen und sich auf lange Dauer ein Gleichgewicht des CGRP-Spiegels im Plasma und im zerebroventrikulären Raum einstellt, könnte in der Folge der CGRP-Spiegel auch zentral noch weiter sinken (Basedau *et al.*, 2022). Da Erenumab hingegen an den CGRP-Rezeptor bindet, könnte dies erklären, warum dieser Effekt auf die zentrale Aktivierung ausbleibt. Dabei ist jedoch auf der anderen Seite zu beachten, dass auch Erenumab, wenn auch nicht bei der Gesamtgruppe, bei Respondern zu einer Modulation der hypothalamischen Aktivierung führt. Auch für andere zentrale Areale zeigte sich eine Modulation ihrer Aktivität durch Erenumab. Zur Klärung, ob Ligandenantikörper tatsächlich durch das Abfangen des freien CGRP andere zentrale Wirkungen hervorrufen als Erenumab, wäre es von Interesse, den Einfluss der weiteren Ligandenantikörper (Fremanezumab, Eptinezumab) zu untersuchen.

Ebenfalls ist eine indirekte Ursache der verminderten Aktivität denkbar. So könnte die Aktivität im Hypothalamus durch einen veränderten peripheren Input begründet sein. Der Ort, an dem die CGRP-Antikörper ihre Wirkung vermitteln, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine mögliche Zielstruktur stellt dabei das trigeminale Ganglion dar (Edvinsson *et al.*, 2018). Dieses ist nicht durch die Blut-Hirn-Schranke geschützt (Eftekhari *et al.*, 2015b). Die Blockade des CGRP-Signalweges könnte hier zu einer Desensibilisierung von A δ -Neuronen führen. Da das trigeminale System unter anderem in den Hypothalamus projiziert, könnte dieser verminderte periphere Input wiederum zu verminderter Aktivität unter trigeminaler nozizeptiver Stimulation führen. Diese hypothalamische Desensibilisierung als Folge eines verminderten peripheren Inputs könnte eine mögliche Erklärung für die Wirkungsweise der CGRP-Antikörper darstellen. Die Migräne wird als Schwellenerkrankung verstanden. Eine Desensibilisierung könnte zur Anhebung der Schwelle führen, sodass es dadurch zu weniger Attacken kommt (May, 2017; Peng *et al.*, 2022b). Dies ist auch eine mögliche Erklärung dafür, dass die CGRP-Therapie bei einem Großteil der Patient:innen nicht zur vollständigen Heilung der Migräne führt, sondern häufig lediglich eine Reduktion der Frequenz zur Folge hat (Rosen *et al.*, 2018). Dabei haben neben dem Hypothalamus und dem trigeminovaskulären System wahrscheinlich mehrere Strukturen und Systeme Einfluss auf die Empfänglichkeit für Migräneattacken (Peng und May, 2020).

4.2.1. Der Hypothalamus und das Therapieansprechen

Neben der Reduktion der hypothalamischen Aktivierung unter der Antikörpertherapie in der Gesamtgruppe, konnte ebenfalls gezeigt werden, dass bei Patient:innen, die gut auf Galcanezumab ansprechen, die Abnahme der Aktivität in Regionen des Hypothalamus im Vergleich zu Non-Respondern größer ist. Die verminderte Aktivierung im Hypothalamus bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern konnte ebenfalls bei Patient:innen unter Erenumab-Therapie festgestellt werden (Ziegeler *et al.*, 2020). Der Hypothalamus scheint vor allem an der Generierung von Attacken sowie an der Chronifizierung der Migräne beteiligt zu sein (Schulte *et al.*, 2020, 2017; Schulte und May, 2016). Ein Ansprechen auf eine prophylaktische Migränetherapie, die zu einer verringerten Kopfschmerzfrequenz führt, scheint sich somit gut mit einer verringerten Aktivität des Hypothalamus

vereinbaren zu lassen. Da dieses Ergebnis in beiden Studien bei den Therapie-Respondern zu beobachten war, stellt sich die Frage, ob dies ein genereller Indikator für das Ansprechen auf eine Migränetherapie darstellt oder spezifisch für die erfolgreiche Therapie mittels Blockade des CGRP-Signalweges ist. Zudem bleibt zu klären, ob die Modulation der hypothalamischen Aktivierung die Ursache für das gute Therapieansprechen oder ihre Folge ist.

Auch für Metoprolol, einem Betablocker, der ebenfalls in der prophylaktischen Migränetherapie Anwendung findet, wurde der Effekt auf die zentrale Verarbeitung trigeminaler nozizeptiver Reize mittels fMRT untersucht (Hebestreit und May, 2017b). In dieser Untersuchung wurde das gleiche Stimulationsprotokoll mit Ammoniakreizen verwendet. Nach zwei Monaten unter Therapie konnten keine Unterschiede in der zentralen Aktivierung zwischen Metoprolol und Placebo beobachtet werden. Erst bei einem niedrigeren explorativen Signifikanzniveau konnte eine gesteigerte Aktivität in einem hypothalamischen Areal unter Metoprolol festgestellt werden. Diese Beobachtung wurde auch bei gesunden Proband:innen gemacht, die eine Einzeldosis von Metoprolol erhielten. Diese Ergebnisse könnten Hinweise für eine hypothalamische Modulation sein, die zur Wirkungsweise von Metoprolol beitragen könnte. Ebenfalls wurde in einer weiteren, explorativen Analyse dieser Studie beobachtet, dass eine verringerte hypothalamische Aktivität während trigeminaler nozizeptiver Stimulation mit der Verringerung der Kopfschmerzfrequenz korreliert (Hebestreit und May, 2017b). Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es sich bei diesen Ergebnissen um explorative Analysen handelt, die weitere Studien zur Überprüfung erfordern. Dennoch deuten diese Beobachtungen darauf hin, dass die hypothalamische Modulation möglicherweise nicht ausschließlich spezifisch für die CGRP-Antikörper ist. Dies hebt die Bedeutung des Hypothalamus nicht nur für die Migränepathophysiologie hervor, sondern rückt ihn auch als potenziellen Vermittler der Therapie in den Fokus. Der Einfluss von Topiramat, einem weiteren Medikament, das als Migräneprophylaxe Anwendung findet, wurde ebenfalls mittels fMRT untersucht. Allerdings beschränkte sich die Studie auf den Einfluss einer Einzeldosis von Topiramat im Vergleich zu Placebo. Es zeigten sich in der zentralen Aktivität Veränderungen unter trigeminaler nozizeptiver Stimulation in verschiedenen Arealen, jedoch nicht im Hypothalamus (Hebestreit und May, 2017a). Es ist bekannt, dass der Hypothalamus bei

Migränepatient:innen und insbesondere in der präiktalen Phase eine erhöhte Aktivität besitzt (Schulte *et al.*, 2020; Schulte und May, 2016). Da das Ansprechen auf die Therapie als eine Reduktion der Kopfschmerztage definiert ist, könnte die geringere Aktivierung im Hypothalamus auch dadurch bedingt sein, dass sich ein geringerer Anteil der Responder in der präiktalen Phase befand.

In ihrer Gesamtheit unterstreichen die vorliegenden Daten die bedeutende Rolle des Hypothalamus, die er nicht nur für die Migränepathophysiologie, sondern ebenso für die Migränetherapie zu spielen scheint. Dabei bleibt noch unklar, ob eine direkte oder indirekte Modulation die Ursache für eine erfolgreiche Therapie ist, oder ob eine erfolgreiche Therapie der Migräne, die zur Reduktion der Kopfschmerzfrequenz führt, möglicherweise Einfluss auf die Aktivität des Hypothalamus nimmt. Sollte die Modulation des Hypothalamus die Ursache der Verbesserung der Migräne darstellen, könnte dies ein weiterer vielversprechender Therapieansatz sein. Es scheint also denkbar, dass eine tiefe Hirnstimulation, die sich bei der Therapie von Clusterkopfschmerzen bereits als wirksam zeigte (Leone *et al.*, 2008), auch bei der Migräne effektiv sein könnte. Da es sich hierbei um eine äußerst invasive Methode handelt, wäre dies generell nur bei Patient:innen zu erwägen, die an einer therapierefraktären Migräne leiden, die eine sehr starke Einschränkung der Lebensqualität hervorruft.

4.2.2. STN als Prädiktor für das Therapieansprechen

Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Aktivierung im STN bei schmerzhafter Stimulation zum Zeitpunkt vor der Therapie und dem klinischen Ansprechen auf die Therapie mit Galcanezumab festgestellt werden. Die möglichen Ursachen für diese Korrelation sind vielfältig. Die höhere Aktivierung im STN könnte als Indikator für eine erhöhte Aktivität des trigeminalen Systems gedeutet werden. Das System scheint bei diesen Patient:innen stärker auf nozizeptive Stimuli zu reagieren, ohne dass bei diesen Patient:innen eine stärkere subjektive Wahrnehmung des Schmerzes vorliegt (Peng *et al.*, 2022a). Messungen des CGRP-Spiegels im Speichel über Migräneattacken hinweg, gaben Hinweise darauf, dass sowohl CGRP-abhängige als auch CGRP-unabhängige Attacken auftreten können. Es scheint also möglich, dass sich Migräneattacken in ihrer Pathophysiologie unterscheiden können (Alpuente *et al.*, 2021). Dies lässt sich auch

mit der klinischen Beobachtung übereinbringen, dass Patient:innen unterschiedlich auf die CGRP-Therapie ansprechen und könnte eine mögliche Erklärung hierfür sein. Dabei könnte die Aktivierung des STN möglicherweise besonders bei Patient:innen vorliegen, die hauptsächlich an CGRP-abhängigen Migräneattacken leiden und bei denen eine erhöhte trigeminale Aktivierung als treibende Kraft der Migräne vorliegt. Diese Sensibilisierung des trigeminalen Systems könnte durch die CGRP-Antikörper durchbrochen werden und damit die Schwelle für das Entstehen einer Attacke heraufgesetzt werden.

Ebenfalls könnte die Korrelation dadurch erklärt werden, dass die STN-Aktivierung von dem Grad der Chronifizierung der Migräne abhängt und möglicherweise einen Surrogatmarker für diese darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass es im Rahmen der Chronifizierung einer Migräne zu einer zentralen Sensibilisierung kommt, wobei unter anderem der Hypothalamus eine Rolle zu spielen scheint (Schulte *et al.*, 2017). Es ist möglich, dass bei Patient:innen, deren Erkrankung bereits stark chronifiziert ist, in erster Linie höhere zentrale Strukturen an der Aufrechterhaltung beteiligt sind und der periphere trigeminale Input von kleinerer Bedeutung ist. Dies könnte eine geringere Aktivierung im STN zur Folge haben. Patient:innen, bei denen die Migräne stark chronifiziert ist, sind generell schwieriger zu behandeln. So zeigten sich auch in den Zulassungsstudien der CGRP-Antikörper bei chronischer Migräne geringere Responderraten als bei episodischer Migräne (Ashina *et al.*, 2018; Detke *et al.*, 2018; Dodick *et al.*, 2018, 2014b, 2014a; Goadsby *et al.*, 2017b; Lipton *et al.*, 2020; Silberstein *et al.*, 2017). Dies könnte in Zusammenschau eine mögliche Erklärung sein, dass Patient:innen mit starker Aktivierung im STN noch besser auf die Anti-CGRP Therapie ansprechen.

Die Ergebnisse rücken den STN als möglichen direkten oder indirekten Wirkungsort der CGRP-Antikörper weiter in den Vordergrund. In dieser Studie konnten wir jedoch keinen Einfluss von Galcanezumab auf die Aktivität dieser Region feststellen und auch nicht, dass sich die Modulation dieser Region zwischen Respondern und Non-Respondern unterscheidet. Die Ursache könnte darin liegen, dass der STN generell sehr stark unter trigeminalen Schmerzreizen aktiviert wird und kleinere Unterschiede dadurch maskiert werden können. Jedoch konnte in einer Seed Region Analyse des STN festgestellt werden, dass die funktionelle Konnektivität

zwischen dem STN zu einer Region im Hypothalamus unter der Therapie mit Galcanezumab abnimmt. Dies stützt die Hypothese, dass ein verminderter Input des trigeminalen Systems Einfluss auf die Aktivität des Hypothalamus nimmt und einen Teil des Wirkmechanismus der CGRP-Antikörper darstellen könnte.

4.3. Limitationen

Die relativ kleine Anzahl von Patient:innen (n=26) führte dazu, dass nur eine Unterteilung in Responder und Non-Responder und nicht in weitere Subgruppen durchgeführt werden konnte, da diese zu klein wären. Des Weiteren erfolgte keine Kontrolle mittels Placebo-Behandlung. Hierfür wäre eine weitaus größere Anzahl an Patient:innen notwendig gewesen. Jedoch hätte eine Placebogruppe möglicherweise Rückschlüsse darauf geben können, ob ein Ansprechen auf Placebo ähnliche Unterschiede in der zentralen Aktivität wie das Ansprechen auf die Therapie hervorruft. Des Weiteren war es nicht möglich alle Patient:innen im kopfschmerzfreen Intervall zu untersuchen. Aus diesem Grund führten wir die Subgruppenanalyse der Patient:innen durch, die sich im gleichen Kopfschmerzzustand befanden. Ebenfalls muss beachtet werden, dass zum Zeitpunkt der Studiendurchführungen nur Patient:innen mit Galcanezumab behandelt wurden, die mindestens vier andere Medikamente zur Migräneprophylaxe ausprobiert hatten oder bei denen eine Kontraindikation eines oder mehrerer der anderen Medikamente vorlag. Damit wurde insbesondere ein Kollektiv untersucht, bei denen ein großer Teil an einer therapierefraktären Migräne litt. Dies könnte möglicherweise die Ursache dafür sein, dass nur ein relativ kleiner Anteil der Patient:innen ein Therapieansprechen von mindestens 50 % in ihrer Kopfschmerzfrequenz zeigte, was in vielen Studien als Cut-off Wert für die Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern festgesetzt wird. Laut der deutschen Leitlinie für die Therapie der Migräne werden Patient:innen mit episodischer Migräne ab 50 % und Patient:innen mit chronischer Migräne ab 30 %-Reduktion als Responder deklariert (*Dodick et al., 2018, 2014b, 2014a; Goadsby et al., 2017; Lipton et al., 2020; Silberstein et al., 2017*). Aus diesem Grund erklärten wir Patient:innen bereits ab einer Reduktion der Kopfschmerzfrequenz von 30 % als Therapieresponder.

4.4. Fazit und Ausblick

Die CGRP-Antikörper stellen zweifellos einen bedeutenden Zugewinn für die Migränetherapie dar. Die klinische Wirksamkeit wurde bereits in zahlreichen Studien bestätigt. Ob die Antikörper ihre Wirkung ausschließlich peripher oder auch zentral vermitteln, wird seit vielen Jahren viel diskutiert und ist immer noch nicht abschließend geklärt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Galcanezumab möglicherweise die zentrale Verarbeitung trigeminale Schmerzreize beeinflussen kann. Insbesondere scheint die Modulation des Hypothalamus von Interesse zu sein. Dieser spielt eine wichtige Rolle in der Migränepathophysiologie und es konnte gezeigt werden, dass die Modulation des Hypothalamus je nach Therapieansprechen unterschiedlich ausfällt. Um die Frage zu klären, ob die Unterschiede, die darüber entscheiden, wer auf die Therapie anspricht und wer nicht, im Hypothalamus selbst liegen oder dieser sekundär reagiert, sind weitere Untersuchungen nötig. Es zeigt sich, dass der Hypothalamus grundsätzlich als vielversprechendes Ziel für therapeutische Ansätze in Betracht kommt. Ebenfalls geben die Studienergebnisse Hinweise darauf, dass Patient:innen nicht nur klinisch sondern womöglich auch pathophysiologisch in Subgruppen unterteilt werden können. So konnten wir bei Patient:innen, die ein gutes Ansprechen auf Galcanezumab zeigten, eine verstärkte Aktivierung im STN bereits vor der Therapie beobachten. Dies könnte ein vielversprechender Schritt in Richtung der Identifizierung eines prädiktiven Faktors für das Ansprechen auf die Behandlung sein. Sollte es gelingen, Responder im Vorhinein zu identifizieren, könnten wir den Weg zur richtigen Therapie verkürzen und Patient:innen das Ausprobieren vieler verschiedener Medikamente ersparen, bis sie eine wirksame Therapie erhalten. Die Optimierung der Therapie könnte das Leiden zahlreicher Migränepatient:innen erheblich reduzieren und somit zu einer gesteigerten Lebensqualität und Leistungsfähigkeit beitragen. Obwohl die gesteigerte Aktivität in der funktionellen Bildgebung kein Marker ist, der sich gut in den klinischen Alltag integrieren lässt, befinden wir uns mit diesen Ergebnissen auf dem Weg, Unterschiede innerhalb der heterogenen Gruppe von Migränepatient:innen zu identifizieren und unser Verständnis der Migräne zu erweitern.

5. Zusammenfassung/ Abstract

Die Migräne betrifft eine beträchtliche Anzahl von Menschen weltweit und führt oft zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität. Immer noch sind viele Patient:innen mit ihrer Therapie nicht zufriedenstellend versorgt. Antikörper, die in den Signalweg des Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) eingreifen, stellen eine neue effektive Behandlungsmethode zur prophylaktischen Therapie der Migräne dar. Auch wenn die zelluläre Wirkungsweise gut verstanden ist, ist noch nicht eindeutig geklärt an welchem Ort die Antikörper ihre entscheidende Wirkung bei der Behandlung der Migräne vermitteln. Man geht vor allem von einem peripheren Wirkungsort aus, da die CGRP-Antikörper relativ groß sind und die Blut-Hirn-Schranke nicht einfach überqueren können. In einer früheren Studie konnte allerdings ein Effekt des CGRP-Rezeptor Antikörpers Erenumab auf die zentrale Aktivität unter trigeminaler Schmerzstimulation festgestellt werden. In der hier vorliegenden Studie wurden 26 Migränepatient:innen sowohl vor als auch 2-3 Wochen nach Beginn der Therapie mit dem CGRP-Antikörper Galcanezumab mittels funktioneller MRT untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Galcanezumab bei allen Patient:innen die hypothalamische Aktivierung verringerte und vor allem eine stärkere Reduktion dieser Aktivität im Hypothalamus bei Respondern als bei Non-Respondern bewirkten. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Aktivität des Nucleus spinalis nervi trigemini (STN) vor Therapiebeginn mit dem Ansprechen auf die Behandlung korrelierte. Zusätzlich zeigte sich, dass die funktionelle Konnektivität zwischen dem STN und dem Hypothalamus durch die Therapie mit Galcanezumab abnahm. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass trotz der sehr begrenzten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für CGRP-Antikörper die Behandlung spezifische Effekte im Gehirn hervorruft, die möglicherweise Teil des Mechanismus ihrer Wirksamkeit bei der Migränebehandlung sind.

Migraine affects a significant number of people worldwide and often leads to substantial reductions in quality of life. Many patients are still not adequately treated. Monoclonal antibodies that interfere with the signaling pathway of the Calcitonin gene-related peptides (CGRP) present a novel and effective prophylactic migraine therapy. While the cellular mechanism of action is well understood, the specific location where they mediate their crucial effects on migraine remains unclear. Mostly discussed is a peripheral site of action that is not protected by the blood-brain barrier. However, a previous study found an effect of the CGRP receptor antibody Erenumab on central activity under trigeminal pain stimulation. In the present study, 26 migraine patients were examined before and 2-3 weeks after starting therapy with the CGRP antibody Galcanezumab using functional MRI. The results showed that Galcanezumab reduced hypothalamic activation in all patients and furthermore, that responders showed a greater reduction in hypothalamic activity compared to non-responders. Additionally, the activity of the spinal trigeminal nucleus (STN) before the initiation of therapy correlated with treatment response. Furthermore, the functional connectivity between the STN and the hypothalamus decreased following Galcanezumab therapy. These findings suggest that despite the highly limited permeability of the blood-brain barrier to CGRP antibodies, the treatment elicits specific effects in the brain that may potentially contribute to the mechanism of their efficacy in migraine treatment.

6. Literaturverzeichnis

Afridi, S.K., Giffin, N.J., Kaube, H., Friston, K.J., Ward, N.S., Frackowiak, R.S.J., Goadsby, P.J., 2005. A Positron Emission Tomographic Study in Spontaneous Migraine. *Arch Neurol* 62, 1270. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1270>

Alex, A., Vaughn, C., Rayhill, M., 2020. Safety and Tolerability of 3 CGRP Monoclonal Antibodies in Practice: A Retrospective Cohort Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 60, 2454–2462. <https://doi.org/10.1111/head.13956>

Alpuente, A., Gallardo, V.J., Asskour, L., Caronna, E., Torres-Ferrus, M., Pozo-Rosich, P., 2021. Salivary CGRP can monitor the different migraine phases: CGRP (in)dependent attacks. *Cephalalgia* 033310242110404. <https://doi.org/10.1177/03331024211040467>

Alstadhaug, K., Salvesen, R., Bekkelund, S., 2007. Insomnia and Circadian Variation of Attacks in Episodic Migraine. *Headache* 47, 1184–1188. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00858.x>

Amara, S.G., Jonas, V., Rosenfeld, M.G., Ong, E.S., Evans, R.M., 1982. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 298, 240–244. <https://doi.org/10.1038/298240a0>

Amin, F.M., Asghar, M.S., Hougaard, A., Hansen, A.E., Larsen, V.A., de Koning, P.J., Larsson, H.B., Olesen, J., Ashina, M., 2013. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 12, 454–461. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70067-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70067-X)

Andreou, A.P., Trimboli, M., Al-Kaisy, A., Murphy, M., Palmisani, S., Fenech, C., Smith, T., Lambru, G., 2018. Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. *Eur J Neurol* 25, 1069. <https://doi.org/10.1111/ene.13657>

Asghar, M.S., Becerra, L., Larsson, H.B.W., Borsook, D., Ashina, M., 2016. Calcitonin Gene-Related Peptide Modulates Heat Nociception in the Human Brain - An fMRI Study in Healthy Volunteers. *PLoS ONE* 11, e0150334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150334>

Ashina, M., Buse, D.C., Ashina, H., Pozo-Rosich, P., Peres, M.F.P., Lee, M.J., Terwindt, G.M., Halker Singh, R., Tassorelli, C., Do, T.P., Mitsikostas, D.D., Dodick, D.W., 2021. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *The Lancet* 397, 1505–1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32342-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32342-4)

Ashina, M., Tepper, S., Brandes, J.L., Reuter, U., Boudreau, G., Dolezil, D., Cheng, S., Zhang, F., Lenz, R., Klatt, J., Mikol, D.D., 2018. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 38, 1611–1621. <https://doi.org/10.1177/0333102418788347>

Bahra, A., Matharu, M., Buchel, C., Frackowiak, R., Goadsby, P., 2001. Brainstem activation specific to migraine headache. *The Lancet* 357, 1016–1017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04250-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04250-1)

Basedau, H., Sturm, L.-M., Mehnert, J., Peng, K.-P., Schellong, M., May, A., 2022. Migraine monoclonal antibodies against CGRP change brain activity depending on ligand or receptor target – an fMRI study. *eLife* 11, e77146. <https://doi.org/10.7554/eLife.77146>

Bell, I.M., 2014. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists: New Therapeutic Agents for Migraine. *J. Med. Chem.* 57, 7838–7858. <https://doi.org/10.1021/jm500364u>

Bhatt, D.K., Gupta, S., Ploug, K.B., Jansen-Olesen, I., Olesen, J., 2014. mRNA distribution of CGRP and its receptor components in the trigeminovascular system and other pain related structures in rat brain, and effect of intracerebroventricular administration of CGRP on Fos expression in the TNC. *Neuroscience Letters* 559, 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.11.057>

Blau, J.N., 1992. Migraine: theories of pathogenesis. *The Lancet* 339, 1202–1207. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91140-4](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91140-4)

Brain, S.D., Williams, T.J., Tippins, J.R., Morris, H.R., MacIntyre, I., 1985. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 313, 54–56. <https://doi.org/10.1038/313054a0>

Buxton, R.B., Uludağ, K., Dubowitz, D.J., Liu, T.T., 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 23, S220–S233. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013>

Charles, A., 2013. Vasodilation out of the picture as a cause of migraine headache. *The Lancet Neurology* 12, 419–420. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70051-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70051-6)

Charles, A.C., Baca, S.M., 2013. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol* 9, 637–644. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.192>

Chavhan, G.B., Babyn, P.S., Thomas, B., Shroff, M.M., Haacke, E.M., 2009. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. Sep-Oct;29(5):1433-49. <https://doi.org/10.1148%2Frg.295095034>

Croop, R., Goadsby, P.J., Stock, D.A., Conway, C.M., Forshaw, M., Stock, E.G., Coric, V., Lipton, R.B., 2019. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 394, 737–745. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31606-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31606-X)

de Vries Lentsch, S., Verhagen, I.E., van den Hoek, T.C., MaassenVanDenBrink, A., Terwindt, G.M., 2021. Treatment with the monoclonal calcitonin gene-related peptide receptor antibody erenumab: A real-life study. *Eur J Neurol* ene.15075. <https://doi.org/10.1111/ene.15075>

Deckers, R.H.R., van Gelderen, P., Ries, M., Barret, O., Duyn, J.H., Ikonomidou, V.N., Fukunaga, M., Glover, G.H., de Zwart, J.A., 2006. An adaptive filter for suppression of cardiac and respiratory noise in MRI time series data. *NeuroImage* 33, 1072–1081. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.006>

Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., Geraud, G., 2007. Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. *Headache* 0, 070503104159006-??? <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x>

Detke, H.C., Goadsby, P.J., Wang, S., Friedman, D.I., Selzler, K.J., Aurora, S.K., 2018. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 91, e2211–e2221. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006640>

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2022. S1-Leitlinie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne.

Diener, H.-C., Förderreuther, S., Gaul, C., Giese, F., Hamann, T., Holle-Lee, D., Jürgens, T.P., Kamm, K., Kraya, T., Lampl, C., May, A., Reuter, U., Scheffler, A., Tfelt-Hansen, P., 2020. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol. Res. Pract.* 2, 11, s42466-020-00057-1. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00057-1>

Diener, H.-C., Gaul, C., Kropp, P., 2018. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. *Nervenheilkunde* 37, 689–715. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673598>

Dodick, D.W., 2019. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. *Cephalalgia* 39, 445–458. <https://doi.org/10.1177/0333102418821662>

Dodick, D.W., Goadsby, P.J., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Olesen, J., Ashina, M., Wilks, K., Kudrow, D., Kroll, R., Kohrman, B., Bargar, R., Hirman, J., Smith, J., ALD403 study investigators, 2014a. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 13, 1100–1107. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70209-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70209-1)

Dodick, D.W., Goadsby, P.J., Spierings, E.L.H., Scherer, J.C., Sweeney, S.P., Grayzel, D.S., 2014b. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 13, 885–892. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70128-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70128-0)

Dodick, D.W., Silberstein, S.D., Bigal, M.E., Yeung, P.P., Goadsby, P.J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y., Aycardi, E., 2018. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 319, 1999. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4853>

Durham, P.L., Russo, A.F., 1999. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion by a Serotonergic Antimigraine Drug. *J. Neurosci.* 19, 3423–3429. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03423.1999>

Edvinsson, L., 2019. Role of CGRP in Migraine, in: Brain, S.D., Geppetti, P. (Eds.), *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Mechanisms, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 121–130. https://doi.org/10.1007/164_2018_201

Edvinsson, L., 2007. Novel migraine therapy with calcitonin gene-regulated peptide receptor antagonists. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 11, 1179–1188. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.9.1179>

Edvinsson, L., Fredholm, B.B., Hamel, E., Jansen, I., Verrecchia, C., 1985. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neuroscience Letters* 58, 213–217. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90166-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90166-1)

Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., Krause, D.N., 2018. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 14, 338–350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>

Eftekhari, S., Gaspar, R.C., Roberts, R., Chen, T.-B., Zeng, Z., Villarreal, S., Edvinsson, L., Salvatore, C.A., 2015a. Localization of CGRP receptor components and receptor binding sites in rhesus monkey brainstem: A detailed study using in situ hybridization, immunofluorescence, and autoradiography. *The Journal of Comparative Neurology* 29.

Eftekhari, S., Salvatore, C.A., Calamari, A., Kane, S.A., Tajti, J., Edvinsson, L., 2010. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 169, 683–696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.016>

Eftekhari, S., Salvatore, C.A., Johansson, S., Chen, T., Zeng, Z., Edvinsson, L., 2015b. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood–brain barrier. *Brain Research* 1600, 93–109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.031>

Eftekhari, S., Warfvinge, K., Blixt, F.W., Edvinsson, L., 2013. Differentiation of Nerve Fibers Storing CGRP and CGRP Receptors in the Peripheral Trigemino-vascular System. *The Journal of Pain* 14, 1289–1303. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.010>

Ellis, G.L., Delaney, J., DeHart, D.A., Owens, A., 1993. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Annals of Emergency Medicine* 22, 191–195. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)80201-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)80201-X)

Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., Dolan, R.J., 1997. Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging. *NeuroImage* 6, 218–229. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0291>

GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 18, 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)

Giffin, N.J., Ruggiero, L., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Tvedskov, J.F., Olesen, J., Altman, J., Goadsby, P.J., Macrae, A., 2003. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology* 60, 935–940. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9>

Goadsby, P.J., Edvinsson, L., 1994. Peripheral and Central Trigemino-vascular Activation in Cat is Blocked by the Serotonin (5HT)-1 D Receptor Agonist 311C90. *Headache* 34, 394–399. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1994.hed3407394.x>

Goadsby, P.J., Edvinsson, L., 1993. The trigemino-vascular system and migraine: Studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 33, 48–56. <https://doi.org/10.1002/ana.410330109>

Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R., 1990. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 28, 183–187. <https://doi.org/10.1002/ana.410280213>

Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R., 1988. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigemino-vascular system. *Ann Neurol*. 23, 193–196. <https://doi.org/10.1002/ana.410230214>

Goadsby, P.J., Holland, P.R., Martins-Oliveira, M., Hoffmann, J., Schankin, C., Akerman, S., 2017a. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiological Reviews* 97, 553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>

Goadsby, P.J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J.H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D.D., Lenz, R.A., 2017b. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med* 377, 2123–2132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705848>

Goldstein, D., Wang, O., Saper, J., Stoltz, R., Silberstein, S., Mathew, N., 1997. Ineffectiveness of Neurokinin-1 Antagonist in Acute Migraine: A Crossover Study. *Cephalalgia* 17, 785–790. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1707785.x>

Hanko, J., Hardebo, J.E., Kährström, J., Owman, C., Sundler, F., 1985. Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibres and dilates pial and peripheral arteries. *Neuroscience Letters* 57, 91–95. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(85\)90045-X](https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90045-X)

Hansen, J.M., Hauge, A.W., Olesen, J., Ashina, M., 2010. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 30, 1179–1186. <https://doi.org/10.1177/0333102410368444>

Hay, D.L., Garelja, M.L., Poyner, D.R., Walker, C.S., 2018. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25: Pharmacology of the calcitonin/CGRP family. *British Journal of Pharmacology* 175, 3–17. <https://doi.org/10.1111/bph.14075>

Hebestreit, J.M., May, A., 2017a. Topiramate modulates trigeminal pain processing in thalamo-cortical networks in humans after single dose administration. *PLoS ONE* 12, e0184406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184406>

Hebestreit, J.M., May, A., 2017b. The enigma of site of action of migraine preventives: no effect of metoprolol on trigeminal pain processing in patients and healthy controls. *J Headache Pain* 18, 116. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0827-x>

Hoffmann, J., Supronsinchai, W., Akerman, S., Andreou, A.P., Winrow, C.J., Renger, J., Hargreaves, R., Goadsby, P.J., 2015. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. *Neurobiology of Disease* 74, 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.10.022>

Inagaki, S., Kito, S., Kubota, Y., Girgis, S., Hillyard, C.J., Macintyre, I., 1986. Autoradiographic localization of calcitonin gene-related peptide binding sites in human and rat brains. *Brain Research* 374, 287–298. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90423-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90423-3)
International Headache Society, 2018. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition 211.

Johnson, K.W., Morin, S.M., Wroblewski, V.J., Johnson, M.P., 2019. Peripheral and central nervous system distribution of the CGRP neutralizing antibody [¹²⁵I] galcanezumab in male rats. *Cephalalgia* 39, 1241–1248. <https://doi.org/10.1177/0333102419844711>

Kroger, I.L., May, A., 2015. Triptan-induced disruption of trigemino-cortical connectivity. *Neurology* 84, 2124–2131. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001610>

Lassen, L., Haderslev, P., Jacobsen, V., Iversen, H., Sperling, B., Olesen, J., 2002. Cgrp May Play A Causative Role in Migraine. *Cephalalgia* 22, 54–61. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00310.x>

Laurell, K., Artto, V., Bendtsen, L., Hagen, K., Häggström, J., Linde, M., Söderström, L., Tronvik, E., Wessman, M., Zwart, J.A., Kallela, M., 2016. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia* 36, 951–959. <https://doi.org/10.1177/0333102415620251>

Leone, M., Cecchini, A.P., Franzini, A., Broggi, G., Cortelli, P., Montagna, P., May, A., Juergens, T., Cordella, R., Carella, F., Bussone, G., 2008. Lessons From 8 Years' Experience of Hypothalamic Stimulation in Cluster Headache. *Cephalalgia* 28, 789–797. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01627.x>

Lipton, R.B., Dodick, D.W., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Szegedi, A., Trugman, J.M., 2019. Effect of Ubrogapant vs Placebo on Pain and the Most Bothersome Associated Symptom in the Acute Treatment of Migraine: The ACHIEVE II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322, 1887. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16711>

Lipton, R.B., Goadsby, P.J., Smith, J., Schaeffler, B.A., Biondi, D.M., Hirman, J., Pederson, S., Allan, B., Cady, R., 2020. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 94, e1365–e1377. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009169>

Loggia, M.L., Segerdahl, A.R., Howard, M.A., Tracey, I., 2019. Imaging Clinically Relevant Pain States Using Arterial Spin Labeling. *Pain Rep* 4, e750. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000750>

Maniyar, F.H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., Goadsby, P.J., 2014. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* 137, 232–241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt320>

Manjón, J.V., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D.L., Robles, M., 2010. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels: Spatially Adaptive Nonlocal Denoising. *J. Magn. Reson. Imaging* 31, 192–203. <https://doi.org/10.1002/jmri.22003>

May, A., 2017. Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging. *Neurol Sci* 38, 125–130. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2866-0>

May, A., 2003. Das trigeminovaskuläre System des Menschen. *Der Nervenarzt* 74, 1067–1077. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1578-2>

May, A., Burstein, R., 2019. Hypothalamic regulation of headache and migraine. *Cephalalgia* 39, 1710–1719. <https://doi.org/10.1177/0333102419867280>

May, A., Goadsby, P.J., 2001. Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 10, 673–678. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.4.673>

Mayberg, M.R., Zervas, N.T., Moskowitz, M.A., 1984. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurol.* 223, 46–56. <https://doi.org/10.1002/cne.902230105>

McCulloch, J., Uddman, R., Kingman, T.A., Edvinsson, L., 1986. Calcitonin gene-related peptide: functional role in cerebrovascular regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83, 5731–5735. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.15.5731>

Mehnert, J., May, A., 2019. Functional and structural alterations in the migraine cerebellum. *J Cereb Blood Flow Metab* 39, 730–739. <https://doi.org/10.1177/0271678X17722109>

Mehnert, J., Schulte, L., Timmann, D., May, A., 2017. Activity and connectivity of the cerebellum in trigeminal nociception. *NeuroImage* 150, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.023>

Melo-Carrillo, A., Strassman, A.M., Nir, R.-R., Schain, A.J., Nosedá, R., Stratton, J., Burstein, R., 2017. Fremanezumab—A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody—Inhibits Thinly Myelinated (A δ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J. Neurosci.* 37, 10587–10596. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017>

Muddhrry, P.K., Ghatki, M.A., Spokks, R.A., Jonhs, P.M., Pierson, A.M., Hamid, Q.A., Kanse, S., Amara, S.G., Burrik, J.M., Legon, S., Polak, J.M., Bloom, S.R., 1988. Differential expression of α -CGRP and β -CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience* 25, 195–205. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90018-8)

Nosedá, R., Schain, A.J., Melo-Carrillo, A., Tien, J., Stratton, J., Mai, F., Strassman, A.M., Burstein, R., 2019. Fluorescently-labeled fremanezumab is distributed to sensory and autonomic ganglia and the dura but not to the brain of rats with uncompromised blood brain barrier 12.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation 5.

Pedersen-Bjergaard, U., Nielsen, L.B., Jensen, K., Edvinsson, L., Jansen, I., Olesen, J., 1991. Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: Effects on Nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle. *Peptides* 12, 333–337. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(91\)90022-H](https://doi.org/10.1016/0196-9781(91)90022-H)

Peng, K.-P., Basedau, H., Oppermann, T., May, A., 2022a. Trigeminal sensory modulatory effects of galcanezumab and clinical response prediction. *Pain* 163, 2194–2199. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002614>

Peng, K.-P., May, A., 2020. Redefining migraine phases – a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia* 40, 866–870. <https://doi.org/10.1177/0333102419898868>

Peng, K.-P., May, A., Basedau, H., 2022b. Cycling multisensory changes in migraine: more than a headache. *Current Opinion in Neurology* 35, 367–372. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001059>

Quintela, E., Castillo, J., Muñoz, P., Pascual, J., 2006. Premonitory and Resolution Symptoms in Migraine: A Prospective Study in 100 Unselected Patients. *Cephalalgia* 26, 1051–1060. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01157.x>

Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J., Fahrenkrug, J., Olesen, J., Ashina, M., 2008. Vasoactive Intestinal Peptide Causes Marked Cephalic Vasodilation, but does not Induce Migraine. *Cephalalgia* 28, 226–236. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01497.x>

Rasmussen, B.K., Olesen, J., 1992. Migraine With Aura and Migraine Without Aura: An Epidemiological Study 8.

Reddy, K.S.K., Naidu, M.U.R., Rani, P.U., Rao, T.R.K., 2012. Human experimental pain models: A review of standardized methods in drug development. *J Res Med Sci* 17, 587–595.

Rosen, N., Pearlman, E., Ruff, D., Day, K., Jim Nagy, A., 2018. 100% Response Rate to Galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. *Headache* 58, 1347–1357. <https://doi.org/10.1111/head.13427>

Schneider, F., Fink, G.R. (Eds.), 2013. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.62-65. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4>

Schoonman, G.G., van der Grond, J., Kortmann, C., van der Geest, R.J., Terwindt, G.M., Ferrari, M.D., 2008. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain* 131, 2192–2200. <https://doi.org/10.1093/brain/awn094>

Schulte, L.H., Allers, A., May, A., 2017. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology* 88, 2011–2016. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003963>

Schulte, L.H., May, A., 2017. Of generators, networks and migraine attacks. *Current Opinion in Neurology* 30, 241–245. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000441>

Schulte, L.H., May, A., 2016. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 139, 1987–1993. <https://doi.org/10.1093/brain/aww097>

Schulte, L.H., Mehnert, J., May, A., 2020. Longitudinal Neuroimaging over 30 Days: Temporal Characteristics of Migraine. *Ann Neurol* 87, 646–651. <https://doi.org/10.1002/ana.25697>

Schulte, L.H., Sprenger, C., May, A., 2016. Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T. *NeuroImage* 124, 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.023>

Schwedt, T., Reuter, U., Tepper, S., Ashina, M., Kudrow, D., Broessner, G., Boudreau, G.P., McAllister, P., Vu, T., Zhang, F., Cheng, S., Picard, H., Wen, S., Kahn, J., Klatt, J., Mikol, D., 2018. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* 19, 92. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0923-6>

Silberstein, S.D., Dodick, D.W., Bigal, M.E., Yeung, P.P., Goadsby, P.J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y., Aycardi, E., 2017. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 377, 2113–2122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709038>

Sladky, R., Friston, K.J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., Windischberger, C., 2011. Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage* 58, 588–594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>

Stankewitz, A., Voit, H., Bingel, U., Peschke, C., May, A., 2010. A new trigemino-nociceptive stimulation model for event-related fMRI. *Cephalalgia* 30, 475–485. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01968.x>

Stovner, L.J., Andree, C., 2010. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 11.

Tajti, J., Uddman, R., Möller, S., Sundler, F., Edvinsson, L., 1999. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *Journal of the Autonomic Nervous System* 76, 176–183. [https://doi.org/10.1016/S0165-1838\(99\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(99)00024-7)

Trepel, M., 2017. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 7. Auflage. ed. Elsevier, München. 120-121, 185-188.

Warfvinge, K., Edvinsson, L., 2019. Distribution of CGRP and CGRP receptor components in the rat brain. *Cephalalgia* 39, 342–353. <https://doi.org/10.1177/0333102417728873>

Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R.V., Coenen, H.H., Diener, H.C., 1995. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1, 658–660. <https://doi.org/10.1038/nm0795-658>

Ziegeler, C., Mehnert, J., Asmussen, K., May, A., 2020. Central effects of erenumab in migraine patients: An event-related functional imaging study. *Neurology* 95, e2794–e2802. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010740>

7. Abkürzungsverzeichnis

ASL	Arterial Spin Labelling
BDI	Beck's Depressions-Inventar
BOLD	Blood-Oxygen-Level Dependent
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CSD	Cortical spreading depression
EPI	Echo-Planar Imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
FWE	Familywise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
ICHD	International Classification of Headache Disorders
KI	Konfidenzintervall
MNI	Montreal Neurological Institute
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient-Echo
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PHQ	Patienten-Gesundheitsfragebogen
PPI	Psychophysiological Interaction
RAMP	Receptor Activity Modifying protein
SD	Standardabweichung
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SPM	Statistical Parametric Mapping
STN	Nucleus spinalis nervi trigemini
T1	Längsrelaxationszeit
T2	Querrelaxationszeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VAS	Visuelle Analogskala

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeiner zeitlicher Ablauf der Studie.	25
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Stimulationsdesigns.	27
Abbildung 3: Aufbau des Stimulationssystems in der funktionellen Magnetresonanztomographie (Modifiziert nach Stankewitz et al., 2010)	28
Abbildung 4: Bewertung der Ammoniak-Stimuli auf der VAS von 0-100. von links nach rechts: Bewertung der Schmerzintensität an Tag 1, Bewertung der Schmerzintensität an Tag 2, Bewertung der Unangenehmheit an Tag 1, Bewertung der Unangenehmheit an Tag 2.	37
Abbildung 5: Haupteffekt der trigeminalen nozizeptiven Stimulation. $p < 0,05$. Links: transversale Schnittebene durch $z=0$ Aktivierung des rechten Inselkortex; mittig: frontale Schnittebene durch $y = -16$ Aktivierung des rechten Thalamus; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = -4$ Aktivierung des STN.....	38
Abbildung 6: Effekt der trigeminalen nozizeptiven Stimulation Tag1>Tag2. $p < 0,001$. Links: frontale Schnittebene durch $y = -14$ Aktivierung des rechten Hypothalamus und eines Clusters in der weißen Substanz; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = 8$ Aktivierung des rechten Hypothalamus.	40
Abbildung 7: Responder < Non-Responder. Links: transversale Schnittebene durch $z=-6$ Aktivierung des linken Hypothalamus, mittig: frontale Schnittebene durch $y = 17$ Aktivierung des linken Hypothalamus; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = -6$ Aktivierung des linken Hypothalamus.	42
Abbildung 8: Kovariation des Therapieansprechens und der Aktivität unter trigeminaler Stimulation zu Tag 1. Links: frontale Schnittebene durch $y = -52$ Aktivierung des rechten STNs; mittig: frontale Schnittebene durch $y = -42$ Aktivierung des rechten STNs; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = 4$ Aktivierung des rechten STN.....	43
Abbildung 9: PPI mit dem STN (4, -42, -53) als ROI. Links: frontale Schnittebene durch $y = -12$ Aktivierung des rechten Hypothalamus; mittig: frontale Schnittebene durch $y = 5$ Aktivierung des rechten Hypothalamus; rechts: sagittale Schnittebene durch $x = 10$ Aktivierung des rechten Hypothalamus.	44

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Migräne (übersetzt aus "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition," 2018).....	7
Tabelle 2: Demografische Daten.....	36
Tabelle 3: Haupteffekt der Ammoniak Stimulation, alle Patient:innen (n=26) Signifikanzniveau $p < 0,05$ (FWE-korrigiert), $T > 6.49$, minimale Cluster Größe 25 Voxel, $df = 25$	39
Tabelle 4: <i>Ammoniak – LuftstoßTag 1 > (Ammoniak – Luftstoß)Tag2</i> , $p < 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3.45$, minimale Clustergröße 25 Voxel, $df = 25$	40
Tabelle 5: Responder (n=8) < Non-Responder (n=7) mit dem gleichen Kopfschmerzzustand an beiden Tagen (Kontrast <i>Ammoniak – LuftstoßTag1 ></i> <i>(Ammoniak – Luftstoß)Tag2</i> , Grenze < 0,001 (unkorrigiert), $T > 3,85$, minimale Clustergröße= 10 Voxeln, $df = 14$).....	41
Tabelle 6: Non-Responder (n=7) < Responder (n=8) mit dem gleichen Kopfschmerzzustand an beiden Tagen (Kontrast <i>Ammoniak – LuftstoßTag1 ></i> <i>(Ammoniak – Luftstoß)Tag 2</i> , Grenze < 0,001 (unkorrigiert), $T > 3,85$, minimale Clustergröße= 10 Voxeln, $df = 14$).....	42
Tabelle 7: Kovariation des Therapieansprechens (prozentuale Reduktion der Kopfschmerztag) und der Aktivität zu Tag1: n=26, (<i>Ammoniak – Luftstoß)Tag 1</i> , $p < 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3.48$, minimale Clustergröße 25 Voxel, $df = 25$	43
Tabelle 8: PPI Analyse des STN (4, -42, -53), (<i>Ammoniak –</i> <i>Luftstoß)Tag 1 > (Ammoniak – Luftstoß)Tag 2</i> , $p < 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3.45$, minimale Clustergröße 35 Voxel, $df = 25$	43
Tabelle 9: PPI Analyse des STN (4, -42, -53), (<i>Ammoniak –</i> <i>Luftstoß)Tag1 < (Ammoniak – Luftstoß)Tag 2</i> , $p < 0,001$ (unkorrigiert), $T > 3.45$, minimale Clustergröße 35 Voxel, $df = 25$).....	44

10. Veröffentlichung

Basedau H, Sturm LM, Mehnert J, Peng KP, Schellong M, May A. Migraine monoclonal antibodies against CGRP change brain activity depending on ligand or receptor target - an fMRI study. *Elife*. 2022 May 23;11:e77146. doi: 10.7554/eLife.77146. PMID: 35604755; PMCID: PMC9126581.

11. Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde im Institut für Systemische Neurowissenschaften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Betreuung von Prof. Dr. Arne May durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Arne May und Dr. Hauke Basedau.

Die MRT-Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. Hauke Basedau und PD Dr. rer. nat. Jan Mehnert von mir in Zusammenarbeit mit Kuan-Po Peng, Lisa-Marie Sturm sowie den medizinischen Fachangestellten Katrin Bergholz, Kathrin Wendt und Waldemar Schwarz durchgeführt.

Die Datenauswertung erfolgte von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Hauke Basedau und PD Dr. rer. nat. Jan Mehnert.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum: 16.10.2024

Unterschrift:



13. Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arne May, meinen herzlichen Dank aussprechen, der mich schon früh während meines Medizinstudiums an die Forschung herangeführt und für diese begeistert hat. Für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe zu forschen, bin ich ihm sehr dankbar. Ohne seine fachkundige Kritik und kontinuierliche Förderung wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. med. Hauke Basedau danken. Als Betreuer hat er mich nicht nur inhaltlich an die Thematik und Methodik herangeführt, sondern auch persönlich in allen Phasen der Dissertation begleitet. Seine ständige Unterstützung und Engagement waren entscheidend für den Erfolg dieser Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe „Headache and Pain“ am Institut für Systemische Neurowissenschaften sowie den medizinischen Fachangestellten des Instituts. Neben der wissenschaftlichen Zusammenarbeit durfte ich wertvolle Freundschaften schließen, die weit über die Arbeit hinausgehen und für die ich sehr dankbar bin.

Mein großer Dank gebührt auch den Patientinnen und Patienten, die bereit waren an dieser Studie teilzunehmen und damit einen wertvollen Beitrag geleistet haben. Ohne ihre Bereitschaft, wäre diese Forschung nicht möglich gewesen.

Ebenfalls dankbar bin ich meinem Partner Neels Lennart Aden, der mich während dieser Zeit unermüdlich unterstützt hat. Seine Geduld, Verständnis und Ermutigungen waren eine unglaubliche Stütze.

Zuletzt und am allerwichtigsten möchte ich meiner Familie danken.

Besonders bin ich meinen Eltern, Ulrike Schellong und Nikolaus Osann, von Herzen dankbar. Ohne ihre Unterstützung, sowohl emotional als auch finanziell, wäre mein Studium und diese Promotion nicht möglich gewesen. Nur durch ihre bedingungslose Unterstützung bei all meinen Entscheidungen und den Glauben an mich, war es mir möglich, diesen Weg einzuschlagen.

Ebenso möchte ich meiner Schwester Clara Schellong danken, die mir immer mit einem offenen Ohr zur Seite stand und mir sowohl persönlich als auch akademisch immer ein Vorbild war.